VOLUMEN 3 JULIO, 1955 FASCICULO 1

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

REVISTA DE BIOLOGIA TROPICAL



SAN JOSE COSTA RICA

Toda la correspondencia, así como los artículos que se deseen someter para su publicación, deberán ser enviados a: Comité de Redacción de "REVISTA DE BIOLOGIA TROPICAL". Apartado 4500. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica, A. C.

REVISTA

DE

BIOLOGIA TROPICAL

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

VOLUMEN 3 JULIO, 1955 FASCICULO 1

SUMARIO

Páginas

CÉSPEDES, R. & MORERA, P.—Toxoplasmosis. Estudio clínico de los primeros casos reportados en Costa Rica 1

CÉSPEDES, R. & AGUILAR, A.—Miocarditis chagásica aguda mortal 31

SOTO, R. P.—Contribución al estudio de la actinomicosis experimental 43

PAULY, S. P.—Contribución al estudio de la caries dentaria en niños costarricenses 79

LORÍA, R. & FONSECA, B. J.—Un caso de isoinmunización materna por el antígeno c (hr') 95

DE GIROLAMI, E., LUROS, P., FALLAS, D. M. & NÚÑEZ, R. A.—Tumores benignos y displasias de la mama 103

Rev. Biol Trop. 3(1):1-30

Toxoplasmosis*

Estudio clínico patológico de los dos primeros casos reportados en Costa Rica

por

Rodolfo Céspedes** y Pedro Morera***

(Recibido para su publicación el 1º de Julio de 1955)

El *Toxoplasma gondii* fue encontrado por primera vez en 1908 por NICOLLE y MANCEAUX (8), parasitando el *Ctenodactylus gundi*, Pallas, 1778, en el Africa del Norte.

En el mismo año, SPLENDORE (12), en Brasil, reporta la presencia del parásito en conejos.

En 1909 NICOLLE y MANCEAUX (9) realizaron un estudio más completo del parásito por ellos encontrado, y llegaron a la conclusión de que se trataba de un organismo cuyo género no estaba descrito, por lo que ellos propusieron el nombre de *Toxoplasma gondii*.

Cinco años más tarde, CASTELLANI (2) reporta la presencia de organismos, que él relaciona con toxoplasmas, en preparaciones de sangre y pulpa esplénica de un paciente de 14 años que sufría de fiebre prolongada, anemia y esplenomegalia. Los organismos encontrados fueron llamados *Toxoplasma pyrogenes*.

En 1916, FEDOROVITCH (5) describe un nuevo caso, relacionando con los organismos de Castellani los que él encontró en la sangre de una niña de 10 años, que presentaba un cuadro clínico semejante al descrito por el mismo autor.

CHALMERS y KAMAR (4) en 1920, reportan la presencia de *Toxoplasma pyrogenes* en el bazo de un soldado muerto en el Sudán.

---

* Trabajo realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

** Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

*** Departamento de Histología Normal de la Universidad de Costa Rica. Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

WENYON (13 y 14) estudiando los anteriores trabajos, pone en duda los casos de Castellani y Fedorovitch, alegando que los organismos por ellos encontrados eran contaminaciones vegetales de las preparaciones microscópicas. Asimismo, agrega que en el caso de Chalmers y Kamar, lo que ellos describieron como toxoplasmas eran leishmanias degeneradas.

Posteriormente JANKÜ, TORRES y WOLF Y COWEN (cit. en GUIMARÃES (6)), hacen descripciones de nuevos casos humanos.

Sin embargo es sólo en 1939 que WOLF, COWEN y PAIGE (15) consiguen confirmar el diagnóstico de toxoplasmosis en un paciente recién nacido, mediante inoculaciones en animales de laboratorio.

En el mismo año, SABIN (11) llega a la conclusión de que los toxoplasmas de origen animal son iguales tanto morfológica como inmunológicamente, de tal modo que todas las especies descritas, *brumpti, caviæ, musculi, laidlawi, wenyoni,* etc., caen en sinonimia con la especie *gondii,* que se conserva por ser la más vieja, quedando en definitiva el nombre de *Toxoplasma gondii,* Nicolle y Manceaux, 1909.

En 1940, PINKERTON y WEINMAN (10) reportan el primer caso de toxoplasmosis en adulto. El paciente era un peruano de 22 años que presentaba al mismo tiempo infección por *Bartonella bacilliformis.*

Desde entonces han sido publicados gran cantidad de trabajos por parte de diferentes autores, reportando tanto infecciones humanas como en animales.

En 1949, MANTZ *et al.* (7) reportan dos casos en adultos de 29 y 25 años en Panamá.

Hoy en día, según afirma BELDING (1), el *T. gondii* es un parásito probablemente cosmopolita.

Hasta la fecha no se ha reportado ningún caso en Costa Rica, siendo los que presentamos a continuación, los primeros.

CASUISTICA

Nuestra casuística comprende dos casos procedentes de la zona rural en la misma región geográfica, que es el Cantón de Turrubares en la costa del Pacífico. Ambos pacientes son niños, de 18 meses y 6 años respectivamente.

El primero se produjo en enero de 1953 y lleva el protocolo de autopsia 12.251. El segundo fue diagnosticado en diciembre de 1954 y tiene el protocolo de autopsia 13.206. Esto significa que entre el primero y el segundo caso transcurrieron 23 meses y fueron practicadas en nuestro servicio 955 autopsias.

En el primero de los casos, los hallazgos fueron una sorpresa en el estudio histopatológico de rutina, y transcurrieron 7 días entre la fecha de la muerte y el momento en que se hizo el diagnóstico, por lo tanto las vísceras ya no estaban en condiciones de permitir una inoculación en animales de laboratorio con posibilidades de éxito.

En el segundo caso, la sospecha diagnóstica se tuvo en el momento mismo en que se practicaba la autopsia, y esto permitió actuar con rapidez procediéndose a hacer las inoculaciones en ratones, logrando de esta manera aislar la cepa.

CASO Nº 1

F. M. R. E.—Paciente de dieciocho meses de edad, sexo femenino, raza blanca. Ingresó al Hospital San Juan de Dios el 18 de enero de 1953 proveniente de Bijagual de Turrubares (provincia de San José) y falleció el 21 de enero de 1953.

Anamnesis:

Desde hace veinte días empezó con fiebre, diarreas mucosas (3 a 4 deposiciones diarias). En los últimos ocho días apareció edema de los pies que luego se extendió a los muslos y a la cara. Ultimamente ha tenido oliguria.

Examen Físico:

Pelo de aspecto carencial acentuado. Palidez; edema en los pies, muslos y cara. Fontanela bregmática abierta (3 x 2 cm.). Lengua lisa. Abdomen difusamente doloroso. No se palpa el bazo ni el hígado. Cianosis de las extremidades.

Exámenes de Laboratorio:

Proteinemia total 3,4 gm. por ciento.
Sangre: hemoglobina 11 gm. por ciento; eritrocitos 3.650.000.
Heces, orina y sueroreacciones para lues, negativos.

Diagnóstico de ingreso:

Nefritis subaguda. Síndrome policarencial.

Evolución:

Durante los tres días que permaneció en el hospital, la paciente presentó fiebre alta de tipo intermitente que alcanzó 41º C. el día antes de morir. Se le hicieron dos transfusiones de plasma. Falleció el 21 de enero de 1953, y fue enviada al Departamento de Anatomía Patológica con el diagnóstico de síndrome policarencial y estado infeccioso indeterminado.

Resumen de la autopsia:

Cadáver femenino, obeso; panículo adiposo abundante de mala calidad (como grasa de ovejuno).

Organos del cuello: mucosas pálidas. Tiroides 5 gm. Timo 5 gm. de estructura normal.

Cavidad Torácica: pulmón derecho 80 gm., izquierdo 95 gm, aumentados de consistencia, con focos hiperémicos en los bordes posteriores.

Corazón: 135 gm., miocardio pálido, flácido.

Cavidad abdominal: estómago, nada especial. Intestino delgado, mucosa pálida. Intestino grueso, con manchas de pseudomelanosis en el ciego, y colon ascendente con pequeñas áreas de hiperemia.

Hígado: 375 gm., liso aumentado de consistencia, al corte color oro con estructura lobulillar conservada.

Bazo: 35 gm., con hiperplasia de ambas pulpas.

Riñones: 55 gm. lisos, tumefactos, cortical conservada.

Suprarrenales: 4 gm. nada especial.

Encéfalo: 780 gm. hiperémico.

Diagnósticos anátomo patológicos:

Bronconeumonía bilateral.

Hiperplasia de ambas pulpas esplénicas.

Hepatitis probablemente amarílica.

EXAMEN HISTOLOGICO

Miocardio:

Edema intersticial muy intenso que separa a los grupos de fibras en especie de manojos (Fig. 8). Hay también una discreta infiltración celular, difusa y microfocal en la que predominan elementos mononucleares (Fig. 9).

En el espesor de las fibras miocárdicas pueden apreciarse grupos de parásitos, al parecer carentes de una membrana que los separe del resto de la fibra (Fig. 1). Cada grupo parasitario tiene un número variable de elementos, y estos constan de un núcleo relativamente grande, esférico o ligeramente alargado, que se tiñe bien con la hematoxilina. El citoplasma es difícil de apreciar, aun con coloración especial (Giemsa, Mann-Dobell, Gallego). Sin embargo, en algunos casos puede apreciarse alrededor del núcleo un halo de color rosa pálido (coloreado con la eosina). Los parásitos carecen de cinetoplasto (Fig. 10).

Las fibras miocárdicas en su mayoría han perdido la estriación transversal, conservando la longitudinal.

Conclusión: miocarditis activa muy problemente toxoplasmósica. Predominio franco del edema sobre la infiltración celular.

Sistema nervioso central:

En la corteza cerebral, cerca de la leptomeninge y ocasionalmente en relación con capilares, existen infiltrados celulares focales formados por mononucleares (Fig. 11). Independientemente de los focos inflamatorios, se encontró en la corteza cerebral pequeños nidos o pseudoquistes repletos de parásitos (Fig. 12).

En la vecindad de estos nidos no hay reacción celular inflamatoria. Existe sí edema intersticial (Fig. 13).

Conclusión: Corteza cerebral con nidos parasitarios. Edema y pequeños focos de reacción inflamatoria exudativa, a veces perivascular y en relación o no con los nidos de parásitos.

Pulmón:

Endotelio alveolar proliferado y descamado hasta llenar las cavidades alveolares. Algunas células endoteliales contienen gránulos de pigmentos verduscos. Capilares dilatados llenos de sangre.

Conclusión: alveolitis descamativa. Hiperemia.

Hígado:

Estrucura lobulillar conservada aunque difícil de establecer. Ordenación trabecular dislocada en grado II a III. El citoplasma de las células hepáticas presenta infiltración grasosa de intensidad mediana (Fig. 14), y en algunos elementos se observa además material hialino eosinófilo, de estructura microgranular o microvacuolar (corpúsculos de Councilman) (Fig. 15). Otras células tienen en el citoplasma gránulos de pigmento color café, y aún verdusco. En algunos espacios de Kiernan y líneas interlobulillares, hay discreta proliferación fibroblástica e infiltración de células redondas pequeñas.

Conclusión: fiebre amarilla en regresión. Hígado graso de grado II, discreta proliferación fibroblástica intersticial.

Bazo:

Tanto en frotis como en cortes fue imposible encontrar parásitos. El estudio histológico revela disminución de los corpúsculos de Malpighi e hiperplasia reticular de intensidad II. Los senos aparecen dilatados pero vacíos.

Conclusión: hiperplasia reticular. Anemia.

Riñón:

Arquitectura conservada. Depósito de pigmento biliar en el endotelio de capilares intertubulares. Ausencia de concreciones ferrocalcáreas. Cianosis de la médula.

Tiroides:

Folículos abundantes, vacíos, con epitelio alto y núcleo rechazado hacia el lumen; acúmulo de sustancia clara en el extremo proximal de las células. Los capilares interfoliculares aparecen dilatados y llenos de sangre. Estroma escaso.

Conclusión: signos histológicos de hiperfunción sin hiperplasia epitelial.

Piel:

Hiperqueratosis superficial.

Timo:

Nada especial.

Fig. 1: *Miocardio*: nido de parásitos en el interior de una fibra miocárdica; nótese el intenso edema intersticial y la presencia de ligera reacción inflamatoria. (Hematox-eosina 420 X).

Fig. 2: *Miocardio*: nido de toxoplasmas encontrados en un frotis de miocardio; no puede precisarse el número de parásitos. (Giemsa 1000 X).

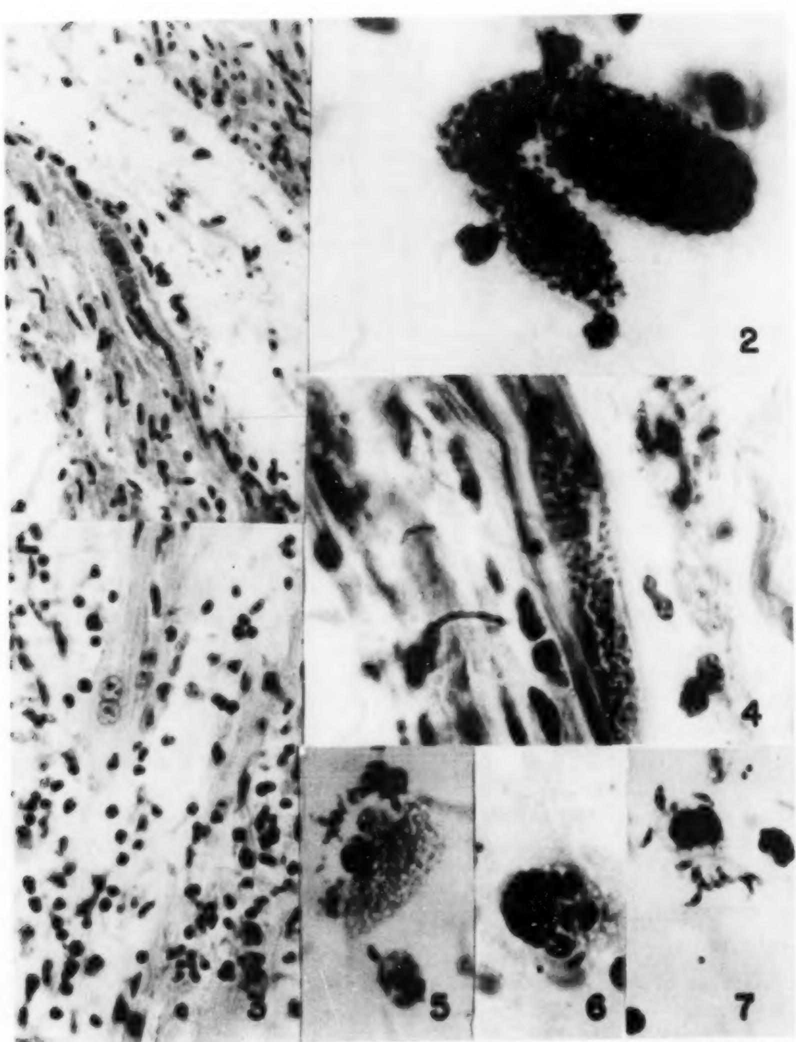
Fig. 3: *Miocardio*: nótese el edema intersticial, además de la proliferación de células fijas e infiltración linfocitaria. (Hematox-eosina 1000 X).

Fig. 4: *Miocardio*: agrupación parasitaria ocupando el espesor de una fibra. (Tricrómico de Gallego 1000 X).

Fig. 5: *Bazo*: grupo de toxoplasmas en la vecindad de una célular reticular esplénica de los ratones inoculados con los órganos del caso II. (Giemsa 1000 X).

Fig. 6: *Bazo*: Toxoplasmas en el citoplasma de un macrófago del bazo. Ratón inoculado con miocardio del caso II. (Giemsa 1000 X).

Fig. 7: *Exudado peritoneal*: típicas formas de *Toxoplasma gondii* en el exudado peritoneal de un ratón inoculado con los órganos del caso II. (Giemsa 1000 X).



Fotolitografía Universal, San José, C. R.

COMENTARIO

Niña de dieciocho meses que hizo un cuadro infeccioso de aproximadamente veinte días de duración, a continuación del cual presentó un síndrome edematoso, cianosis de las extremidades y oliguria.

El examen físico reveló signos francos de carencia nutritiva, confirmando el laboratorio una anemia de grado mediano e hipoproteinemia, de 3,4 gm. por ciento. La autopsia demostró hiperplasia de ambas pulpas esplénicas y bronconeumonía bilateral. Hígado graso de grado II con hepatitis amarílica en regresión y una miocarditis parasitaria activa en la que destaca especialmente el edema intersticial. No hay signos morfológicos ni clínicos de insuficiencia cardíaca. Hay además una encefalitis parasitaria. Creemos que se ha tratado de una niña con un síndrome carencial evidente, y anemia, que ha desarrollado en forma simultánea, una fiebre amarilla y una toxoplasmosis con lesiones demostradas en miocardio y encéfalo.

Las lesiones amarílicas están en regresión y resultan enmascaradas por la infiltración grasosa propia del síndrome carencial. Llama la atención que el riñón resultó relativamente poco lesionado por la fiebre amarilla, hecho que no es nuevo en nuestro material de autopsias de niños amarílicos. La causa de muerte ha sido la suma de ambos procesos.

Hemos considerado que el diagnóstico de toxoplasmosis es el de mayor probabilidad, después de haber hecho un análisis detenido y haber descartado otras etiologías. El cuadro que presenta el miocardio puede presentarse en las siguientes enfermedades:

Enfermedad de Chagas: la falta de típicas formas leishmanioides de *Trypanosoma cruzi*, que se reconocen perfectamente por su núcleo y su cinetoplasto en forma de varilla, nos permitió descartar la tripanosomiasis americana como causante de la enfermedad en este caso.

Sarcosporidiosis: el *Sarcocystis lindemanni* está envuelto en una membrano y contiene nidos de esporas, redondas o en creciente; la membrana puede mostrar una estriación radial, y emite prolongaciones que dividen al tubo en compartimientos separados, de los que los exteriores, tienen células redondas, y los interiores tienen las típicas formas en creciente llamadas esporas (3). De acuerdo con estas características podemos asegurar que no se trató en este caso de una infección por sarcosporidios.

Por otra parte los pseudoquistes encontrados en el sistema nervioso central, son típicos de la infección por *T. gondii.*

Caso Nº 2

M. J. A. A.—Varón de raza blanca, de seis años de edad, procedente de San Juan de Mata de Turrubares, Caserío La Esperanza. Ingresó al Hospital el 24 de diciembre de 1954 y falleció el 27 de diciembre de 1954.

Anamnesis:

Treinta días antes de su ingreso presentó estado infeccioso, acompañado de erupción cutánea generalizada semejante a un sarampión, del cual mejoró. Diez días antes del ingreso se notó edemas palpebrales y de los miembros inferiores.

Examen físico:

Palidez acentuada, disnea, edema generalizado. Pulso: 90 por minuto, regular. Pulmones: estertores roncantes diseminados en ambos lados. Corazón, taquicardia y galope franco. Hepatomegalia dolorosa de dos traveses de dedo.

Exámenes de laboratorio:

Orina y sueroreacciones para lúes: negativos. Heces: hay anquilostomas, ascárides y tricocéfalos.

Sangre: eritrocitos 1.500.000; hemoglobina 5.5 gm. por ciento; leucocitos: 15.800 eosinófilos 1, baciliformes 9, segmentados 53. linfocitos 35, monocitos 2. Grupo sanguíneo IV.

Diagnóstico de ingreso:

Observación por glomerulonefritis aguda. Insuficiencia cardíaca. Anquilostomiasis, tricocefalosis, ascaridiosis.

Evolución:

Permaneció tres días hospitalizado. Presentó febrícula diaria de 37,2° C. La disnea persistió, así como el galope, agregándose thrill palpable. El hígado persistió grande y doloroso. Durante los tres días tuvo aspecto de enfermo grave, intoxicado. Fue tratado con digital, penicilina y estreptomicina. Falleció al tercer día de su ingreso y fue enviado a Anatomía Patológica con los diagnósticos de insuficiencia cardíaca, polihelmintiasis, y anemia intensa.

Resumen de la autopsia:

Cadáver con edema generalizado, más acentuado en la mitad inferior del cuerpo. Hiperpigmentación cutánea en las zonas expuestas a la luz. Talla 1.07 m. Peso 18 kilos.

Organos del cuello: mucosas pálidas. Tiroides 10 gm. difusamente coloideo. Timo 5 gm.
Cavidad torácica: hidrotórax bilateral.
Pulmones hiperémicos con fondo pálido. Zonas de induración a nivel de las bases.
Corazón: 105 gm. pericardio y endocardio nada especial. Miocardio pálido muy flácido.
Cavidad abdominal: ganglios mesentéricos abundantes tumefactos.
Intestino delgado contiene numerosos ascárides y abundantes anquilostomas.
Intestino grueso: escasos tricocéfalos.
Hígado: 680 gm. liso, pálido, edematoso.
Bazo: 75 gm. hiperplasia de la pulpa blanca.
Riñones: 60 gm. cada uno, pálidos.
Suprarrenales: 5 gm.
Encéfalo: 1.230 gm. edematoso, pálido.

Los hallazgos de autopsia confirman una insuficiencia cardíaca global, en ausencia de válvulopatía y con flacidez acentuada del miocardio, lo que hizo pensar en una miocarditis. Otro factor importante era la anemia acentuada atribuible a anquilostomiasis.

Diagnósticos anátomo patológicos:

Insuficiencia cardíaca global.
Miocarditis ?
Anquilostomiasis intensa.
Anemia severa.
Ascaridiosis de intensidad mediana.
Tricocefalosis discreta.
Hiperplasia de ambas pulpas esplénicas y ganglios mesentéricos.

Planteada la posibilidad de miocarditis en un niño, en ausencia de lesiones valvulares reumáticas, pensamos que pudiera tratarse de una miocarditis chagásica o toxoplásmica, basados entre otras cosas en el antecedente epidemiológico, ya que este niño procedía de la zona de Turrubares, que es la misma región de procedencia del caso I.

Procedimos a hacer frotis del miocardio, que fueron teñidos con el método de Giemsa, y antes de una hora de trabajo nos permitieron encontrar lo siguiente:

a) Escasas fibras miocárdicas.
b) Abundantes elementos inflamatorios de predominio mononuclear (linfocitos, histiocitos y fibroblastos).
c) El examen con inmersión mostró la presencia de elementos pequeños de unas 6 μ. de largo, con un núcleo coloreado de rojo, relativamente grande; citoplasma, coloreado de celeste, a veces muy difícil de distinguir; la forma general de los elementos es alargada a veces en forma de media luna (en forma de plátano). No fue posible distinguir un cinetoplasto ni ninguna otra estructura fuera del núcleo. También se encontró una agrupación de estos elementos cuyo número no fue posible precisar (Fig. 2) que, pese a los artificios del frotis, mantiene una disposición semejante a la de un pequeño quiste o nido.

Los hallazgos antes relatados nos dieron seguridad casi absoluta de que se trataba de una miocarditis toxoplásmica. Procedimos por lo tanto a inocular ratones con macerado de miocardio y bazo. El examen del exudado peritoneal que presentaron los ratones al cabo de seis días mostró la presencia de *Toxoplasma gondii* (Fig. 7).

Llamamos la atención ante el hecho poco frecuente de haber podido conseguir abundantes parásitos en la primera inoculación.

En inoculaciones posteriores pudimos observar toxoplasmas en el bazo de los ratones (Figs. 5 y 6).

EXAMEN HISTOLOGICO

Miocardio:

Edema intersticial de intensidad II. Las fibras del miocardio dejan ver nítidamente la estriación logitudinal; la estriación transversal puede verse ligera-

mente disminuída de nitidez. Los núcleos de las fibras se conservan bien. En el interior de algunas fibras se observan nidos o pseudoquistes que pueden medir aproximadamente de 20 a 100 μ de longitud ocupando parte o todo el ancho de la fibra (Figs. 4, 15, 17 ,18). Los núcleos de la fibra, aún los situados en el borde del nido, no sufren alteraciones.

Cada pseudoquiste o nido aparece formado de corpúsculos que miden aproximadamente 4 μ y poseen un núcleo central basófilo y un tenue halo citoplásmico (Fig. 18). El intersticio, además del edema, presenta proliferación de células fijas e infiltración de linfocitos y eosinófilos (Fig. 3).

Las fibras del miocardio aparecen a veces disgregadas y aun fragmentadas tanto por el edema como por la infiltración inflamatoria (Fig. 19). No se observan focos de necrosis.

Conclusión: miocarditis aguda multifocal toxoplásmica.

Sistema nervioso central:

A nivel de la protuberancia anular y del tálamo óptico, especialmente en los núcleos de sustancia gris, fue posible encontrar una regular cantidad de nidos o pseudoquistes llenos de parásitos que morfológicamente corresponden a *T. gondii* (Figs. 20 y 23). En relación con estos nidos suele coexistir discreta infiltración de elementos inflamatorias mononucleares (Fig. 21); en muchas ocasiones el infiltrado no aparece. Ocasionalmente el proceso inflamatorio y los nidos parasitarios aparecen en la vecindad de pequeños vasos (Figs. 22 y 23). La arquitectura general del órgano se conserva.

Conclusión: hay evidencia importante de parasitosis, con escasa reacción inflamatoria celular. Macroscópicamente el edema fue evidente.

Pulmón:

Algunos alvéolos, aproximadamente la tercera parte, aparecen libres, a veces medianamente dilatados. Las dos terceras partes restantes aparecen sin aire y tienen la cavidad ocupada por exudado albuminoso coagulado, y por células del endotelio descamadas. En el exudado intraalveolar los leucocitos son muy escasos. En los tabiques intraalveolares, los capilares aparecen dilatados y llenos de sangre. No se identificaron células cardíacas. Excepcionalmente se encontró pequeño foco de infiltración de grandes mononucleares.

Conclusión: alveolitis descamativa. Hiperemia franca y edema agudo de intensidad mediana.

Hígado:

Estructura lobulillar y ordenación trabecular respetadas. Edema de intensidad II en los espacios de Disse. No se encuentran focos de reacción inflamatoria ni estasis centrolobulillar.

Conclusión: edema hepático.

Bazó:

Los corpúsculos de Malpighi son escasos. Hay hiperplasia de la pulpa roja encontrándose a este nivel, en lugar de cordones linfáticos, senos de límites imprecisos con regular cantidad de eritrocitos parcialmente hemolizados. En relación con los senos, predomina la infiltración de grandes mononucleares apreciándose también algunas eritroblastos y plasmocitos. A nivel de los corpúsculos de Malpighi se conserva la estructura. Ocasionalmente se encontró algunos histiocitos en cuyo interior se observa gran cantidad de toxoplasmas fagocitados.

Conclusión: hiperplasia retículo-histiocitaria toxoplásmica.

Riñón:

Aparato vascular con signos de estasis.

Tiroides:

Folículos abundantes vacíos con hiperplasia epitelial de grado mediano que llega a producir imágenes de brotes sólidos en vez de folículos. Los pocos folículos que conservan algo de coloide, revelan que está fluído y muy vacuolizado. Estroma escaso.

Conclusión: Signos histológicos de hiperfunción.

Globo ocular:

No se encontraron lesiones específicas.

Piel:

Epidermis atrófica; dermis libre; hipodermis sin lesiones.

Suprarrenales:

Conservan su estructura.

Ganglios:

Edema; hiperplasia linfoidea sin hiperemia.

COMENTARIO

En este segundo caso en que se confirmó parasitológicamente la toxoplasmosis, es importante hacer notar, que esta parasitosis no condicionó toda la enfermedad, puesto que había una anemia anquilostomiática de 1.500.000 eritrocitos por milímetro cúbico.

Según los datos de la clínica toda la enfermedad de este niño había durado 33 días, habiéndose iniciado como una fiebre eruptiva que aparentemente

curó, y manifestándose 20 días después por un síndrome edematoso con todo los signos de una insuficiencia cardíaca global. Desde que el edema se instaló el paciente tuvo aspecto de enfermo grave y murió prácticamente en 10 días.

Entre los hallazgos anatomo-patológicos están la evidencia de signos de insuficiencia cardíaca, con un miocardio excesivamente flácido y ausencia de lesiones valvulares. En el encéfalo fue posible encontrar nidos o pseudoquistes con una importante cantidad de parásitos, escasa reacción inflamatoria y edema. Destacamos el hecho de que en clínica no hubo manifestaciones de encefalitis, y el cuadro predominante fue el de insuficiencia cardíaca. El antecedente epidemiológico de proceder este paciente de la misma región geográfica que el caso anterior, sumado a la extraordinaria flacidez del miocardio, aumentaron las sospechas en la autopsia macroscópica de que se trataba de una miocarditis toxoplásmica y el diagnóstico prácticamente quedó confirmado en una hora con la observación de frotis de miocardio teñidos con Giemsa. A este respecto queremos destacar que este método, aparte de permitir ver toxoplasmas aislados, nos dió la oportunidad de observar un pseudoquiste desprendido de una fibra miocárdica que, sin embargo, se mantiene como una unidad, lo que hace pensar que existe alguna membrana que mantenga unidos a los parásitos.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

Tratándose de los dos primeros casos de toxoplasmosis que se presentan en costa Rica, consideramos oportuno viajar a la zona rural para visitar los domicilios de estos pacientes.

La región es una zona cercana a la costa del Pacífico, montañosa y de bosque húmedo, con valles cuya altura oscila entre 500 y 200 m. Clima lluvioso con influencia monzónica.

Las viviendas son ranchos pajizos (Fig. 24) diseminados en la selva misma, en los cuales conviven en promiscuidad los humanos, con los cerdos, perros, gatos y aves y carecen de servicios higiénicos.

El régimen alimenticio es pobre en proteínas animales y en frutas, y está principalmente constituído, por arroz, frijoles, maíz, café o agua azucarada. Prácticamente el cien por ciento de los habitantes tienen helmintiasis intestinal, principalmente *Ancylostoma duodenale* (o *Necator americanus*).

La población carece absolutamente de servicios médicos y el centro rural de asistencia más próximo queda a 35 Km. por caminos que en la estación lluviosa son absolutamente intransitables.

En cuanto al primero de nuestros casos, los padres recordaron algunos hechos de interés como el edema acentuado de la niña y la circunstancia de que en la época (enero de 1953) en que la paciente enfermó, hubo en esa zona varias otras personas con un cuadro clínico de iguales caracteres, y también se presentó una epidemia entre los monos de la región, los cuales morían en los bosques y plantaciones. Todo esto contribuye a confirmar el diagnóstico de fiebre amarilla selvática concomitante con la toxoplasmosis.

Otro hecho importante es que en la familia de este primer caso ha habido 8 niños, de los cuales 5 fallecieron antes de los 18 meses de edad.

En cuanto al segundo caso, que comprende a un niño de 6 años, la madre recordó, que hace aproximadamente 8 años, ella padeció de crisis convulsivas por un tiempo largo. Durante el embarazo, correspondiente al niño de la toxoplasmosis, tuvo edema generalizado y malestar general que la hace recordarlo como uno de los peores.

Después del niño cuyo caso nos ocupa han nacido 3 hermanos, uno de los cuales falleció a los 2 años de edad con un síndrome edematoso.

De los caballos y cerdos de la familia logramos recoger varias "garrapatas" (*Amblyomma sp.*) cuyo estudio no nos dió ningún hecho de interés.

El estudio de estos dos casos, deja para nosotros en el misterio la puerta de entrada del parásito.

La circunstancia de que en uno de los casos el cuadro de toxoplasmosis se desarrolló paralelamente a un cuadro de fiebre amarilla, y en el otro se desarrolló en un niño con anemia anquilostomiática grave nos hace pensar que posiblemente la toxoplasmosis por si sola no hubiera conseguido provocar un cuadro tan grave como el que produjo asociada a otros padecimientos que son capaces de bajar las defensas.

AGRADECIMIENTO

Al Colegio de Médicos y Cirujanos, por su cooperación económica, para preparar la lámina en colores que acompaña este trabajo.

RESUMEN

Se presentan los dos primeros casos de toxoplasmosis diagnosticados en Costa Rica. Ambos han ocurrido en niños, de 18 meses y 6 años de edad respectivamente, habitantes de la zona rural en la costa del Pacífico, de Costa Rica.

El diagnóstico etiológico no fue hecho en clínica en ninguno de los casos; constituyó una sorpresa durante el estudio histopatológico de rutina en el primer caso, y fue sospechado durante la autopsia macroscópica en el segundo caso, lográndose esta vez encontrar formas aisladas y en pseudoquistes o nidos de toxoplasmas, en los frotis del miocardio teñidos por el Giemsa.

Fue posible también en esta oportunidad aislar el *Toxoplasma gondii* de ratones inoculados con miocardio y con bazo, en un plazo de seis días.

Se destaca algunos hechos fundamentales de la clínica en estos enfermos, a saber:

En ambos el proceso se inició como un estado infeccioso indeterminado que curó aparentemente, para ser seguido luego por un síndrome edematoso generalizado que hizo sospechar a los clínicos la existencia de una glomérulonefritis aguda. El examen de orina en ambos casos fue normal.

En el primer caso es difícil atribuir algunos de los síntomas a la toxoplasmosis por cuanto el proceso evolucionó simultáneamente con un cuadro de fiebre amarilla selvática.

En el segundo caso hay el antecedente claro de una erupción cutánea generalizada, que precedió al síndrome edematoso. Luego se instaló un cuadro de insuficiencia cardíaca global que terminó con el enfermo en 10 días.

Ninguno de los casos es una toxoplasmosis pura, ya que el primero evolucionó simultáneamente con fiebre amarilla y el segundo, en un paciente con gran anemia anquilostomiática de 1.500.000 eritrocitos.

El síndrome edematoso del primer caso, puede explicarse por la hipoproteinemia de 3,4 gm. por ciento. En el segundo caso, no fueron dosadas las proteínas sanguíneas, pero puede suponerse que eran bajas porque había una anemia anquilostomiática grave. El edema fue aquí parte del cuadro de insuficiencia cardíaca.

Desde el punto de vista anatomopatológico, hay cuatro órganos con lesiones importantes atribuibles a toxoplasmosis:

1) Corazón: el miocardio, en el cual encontramos flacidez, miocarditis aguda exudativa, con edema intersticial, fragmentación de las fibras, disminución o pérdida de la estriación transversal, presencia de nidos o pseudoquistes con toxoplasmas en el espesor de las fibras, infiltración celular de predominio mononuclear, con algunos eosinófilos y proliferación de células fijas.

2) El encéfalo, con edema, presencia de nidos de toxoplasmas en el tálamo y en la protuberancia anular y discreta infiltración celular inflamatoria, a veces de disposición perivascular.

3) El pulmón, con focos macroscópicos de bronconeumonía, que histológicamente revelan alveolitis descamativa acentuada, y discreta infiltración leucocitaria. No fue posible identificar parásitos en el pulmón.

4) El bazo, con hiperplasia retículo histiocitaria, y algunos macrófagos conteniendo toxoplasmas.

No fue posible evidenciar lesiones en el globo ocular.

Desde el punto de vista epidemiológico, se señala:

1) que ambos pacientes proceden de la misma zona geográfica, húmeda y cálida.

2) las condiciones de higiene ambiental y alimentación en la región, son deficientes.

3) Hay concomitancia de otros cuadros morbosos en la evolución del proceso de toxoplasmosis, a saber: fiebre amarilla en el primer caso; anquilostomiasis grave, tricocefalosis y ascaridiosis en el segundo.

4) en la familia de uno de los casos (el primero) hay una alta mortalidad infantil: 5 fallecidos antes de los 18 meses de edad, entre 8 nacidos.

5) el estudio anatomo-clínico y epidemiológico de estos dos casos, no permite explicar la puerta de entrada del parásito al organismo humano.

SUMMARY

The first two cases of toxoplasmosis recognized in Costa Rica are presented. Both occurred in children, of 18 mos. and 6 years of age respectively, from the rural zone of the Pacific slope in Costa Rica.

The etiologic diagnosis was not made at the clinic in either case; it was a surprise finding during the routine histopathologic study of the first case, and was suspected during the macroscopic autopsy in the second case, in which isolated forms and pseudocysts or nests of *Toxoplasma* were quickly found in myocardium smears stained with Giemsa. It was also possible to isolate *Toxoplasma gondii* from mice six days after inoculation with myocardium and spleen from the second case. Some fundamental facts are stressed of the clinic cases:

The process began as an indeterminate infective state which apparently cured, followed later by a generalized edematous syndrome which led the clinicians to suspect the presence of an acute glomerulonephritis.

Urine was normal in both cases.
It is difficult to attribute some of the symptoms of the first case to toxoplasmosis since the process evolved simultaneously with a picture of jungle yellow fever.

In the second case there is the clear antecedent of a generalized skin eruption preceding the edematous syndrome. Later a picture of global cardiac insufficiency set in, with fatal outcome in ten days.

The patient was also suffering a severe ancylostomatic anemia of 1.500.000 erythrocytes. Thus neither case was a pure toxoplasmosis. The edematous syndrome of the first case may be explained as due to hypoproteinemia of 3.4 gm. per cent. No blood protein tests were made in the second case, but it is assumed to be low since there was a severe ancylostomatic anemia. Edema here was part of the cardiac insufficiency picture.

Four organs showed important lesions referrable to toxoplasmosis:

1) The heart, which showed myocardial flaccidity, acute exudative myocarditis with interstitial edema, fragmentation of fibres, decrease or loss of transverse striation, presence of nests or pseudocysts with toxoplasms within the fibres, cellular infiltration with mononuclear prevalence, some eosinophiles, and proliferation of fibroblasts.
2) The brain, showing edema, toxoplasma nests in the thalamus and in the annular protuberance, and moderate inflammatory cellular infiltration, at times perivascular.
3) The lungs, with macroscopic bronchopneumonial foci in which histological examination showed accentuated exfoliative alveolitis and moderate leucocyte infiltration. No parasites were found in the lungs.
4) The spleen, showing reticulo-histiocytary hyperplasia, and some macrophages containing toxoplasms.

No lesions were found in the eyeball.

From the epidemiologic viewpoint, the facts are stressed that:

1) both patients originated in the same geographic region, of warm humid climate.
2) environmental hygienic and nutritional conditions are deficient in that region.
3) other diseases were coincident with toxoplasmosis, yellow fever in one case, serious ancylostomasis, trichocephalosis and ascaridiosis in the other.
4) there was a high infant mortality in the family of case one: 5 dead before 18 months of age out of 8 born.
5) the manner of entry of the parasite into the human organism could not be determined from the anatomo-clinic and epidemiologic study of these two cases.

RIASSUNTO

Gli AA. presentano i primi due casi di toxoplasmosi diagnosticati in Costa Rica. Entrambi si sono presentati in bambini, uno di 18 mesi e l'altro di 6 anni, che vivono in campagna sulla costa del Pacifico.

La diagnosi eziologica non si fece in clinica in nessuno dei due casi; nel primo caso risultó durante lo studio istopatologico di rutina, nel secondo si sospettó durante l'autopsia macroscopica e negli strisci del miocardio tinto con Giemsa si poterono trovare forme insolate e nidi di toxoplasma. In questa occasione si poté isolare il *Toxoplasma gondii* da topolini inoculati con miocardio e con milza, nel termine di 6 giorni.

Fatti fondamentali clinici di questi malati sono i seguenti:

In entrambi il processo cominció come uno stato infettivo indeterminato che apparentemente guarí, e che poi fu seguito da una sindrome edematosa generalizzata che fece sospettare una glomerulonefrite acuta. L'esame di orina risultó negativo.

Nel primo caso risulta impossible distinguere i sintomi della toxoplasmosi, dato che il processo toxoplasmosico era concomitante con febbre gialla selvatica.

Nel secondo caso esiste l'antecedente ben chiaro di un'eruzione cutanea generalizzata, precedente la sindrome edematosa; a questa seguí un insufficienza cardiaca globale, che condusse alla morte il malato in 10 giorni.

Nessuno dei due casi é una toxoplasmosi pura, dato che il primo si sviluppŏ contemporaneamente alla febbre gialla ed il secondo in paziente con una fortissima anemia anchilostomiatica (1.500.000 eritrociti).

Nel primo caso si puó spiegare la sindrome edematosa con la ipoproteinemia di 3,4 gr. per cento. Nel secondo caso, in cui le proteine sanguigne non furono dosate e che nonostante si possono supporre basse per la grave anchilostomiasi, l'edema fa parte del quadro di insufficienza cardiaca.

Dal punto di vista anatomopatologico possiamo attribuire alla toxoplasmosi le lesioni dei seguenti quattro organi:

1) Cuore: miocardio flaccido, miocardite acuta essudativa, con edema interstiziale, macerazione delle fibre muscolari, striature trasversali diminuite o cancellate, presenza di nidi toxoplasmatici nello spessore delle fibre, infiltrazione cellulare prevalentemente mononucleare, con alcuni eosinofili e proliferazione di cellule fisse.
2) L'encefalo é edematoso, nel talamo e nella protuberanza anulare si trovano nidi toxoplasmatici con infiltrazione cellulare infiammatoria alcune volte perivascolare.
3) Polmoni: focolai broncopneumonici, che istologicamente rivelano alveolite desquamativa accentuata e una discreta infiltrazione leucocitaria. Non si trovarono parassiti nel polmone.
4) Milza: iperplasia reticoloistiocitaria e alcuni macrofagi contenenti toxoplasmi..
5) Occhio: non é stato possibile mettere in evidenza lesioni.

Dal punto di vista epidemiologico si segnala che:

a) entrambi i pazienti procedono dalla stessa zona geografica, umida e calda.
b) le condizioni igieniche ed alimentari del luogo sono deficienti.
c) la evoluzione del processo toxoplasmico é concomitante nel primo caso con febbre gialla e nel secondo con parassitosi (anchilostomiasi, tricocefalosi ed ascaridiosi).
d) nella famiglia del paziente del primo caso esiste un'alta mortalitá infantile, essendovi, fra 8 nati, 5 morti prima dei 18 mesi.
e) lo studio anatomoclinico ed epidemiologico di questi due casi non ha potuto dimostrare la porta di entrata del parassita nell'organismo umano.

SOMMAIRE

Les AA. font l'étude des deux premiers cas de toxoplasmose diagnostiqués au Costa Rica. Les malades étaient deux enfants, âgés de 18 mois et 6 ans respectivement, de la region rurale de la côte du Pacifique de Costa Rica.

Le diagnostique clinique n'a pas été fait dans aucun des deux cas. Dans le premier le toxoplasme fut trouvé a l'étude histopathologique de routine; dans le second on a eu le soupçon a l'autopsie macroscopique, et les formes isolées et pseudokistes ou nids to toxoplasmes furen trouvées dans des frottis du myocarde teint au Giemsa.

Ils ont obtenu aussi du *Toxoplasma gondii* chez des souris, six jours après l'inoculation avec des macérations du myocarde et de la rate de ce dernier cas.

On remarque quelques faits cliniques fondamentaux:

Le procès commence par un état infectieux indéterminé qui guérit apparemment, suivi d'un syndrome oedémateux generalisé, ce qui a fait soupçonner

l'existence d'une glomérulonephrite aigue. L'urine était normal dans les deux cas.

Dans le premier cas, c'est difficile d'attribuer quelques uns des symptôme à la toxoplasmose, car le procès évolue simultanément avec une fièvre jaune.

Dans le second, il y a l'antécédent défini d'une éruption cutanée généralisée avant le syndrôme oedémateux. Plus tard, une insuffisance cardiaque globale fait son apparition, tuant le malade en dix jours. Le malade a aussi une anémie ankilostomiatique sévère de 1.500.000 erythrocytes. Donc, aucun des deux cas est une toxoplasmose pure.

On peut expliquer le syndrôme oedémateux du premier cas comme dû á l'hypoproteinemie de 3,4 gr. pour cent. On n'a pas fait des dosifications des protéines sanguines, mais l'anémie ankilostomiatique permet de soupçonner une hipoprotéinémie. L'oedéme est une manifestacion de l'insufficence cardiaque.

Quatre organes ont subi des lésions importantes attribuables à la toxo plasmose:

1) Le coeur montre flaccidité myocardique, myocardite éxudative avec oedéme interstitiel, fragmentation des fibres, diminution ou perte de la striation transversal, la présence des nids ou pséudokystes de toxoplasme dans les fibres, infiltration cellulaire avec prédominance mononucléaire, quelques éosinophiles, et prolifcration des fibroblastes.
2) Le cerveau montre de l'oedéme et des nids des toxoplasmes dans le thalamus et dans la protubérance annulaire avec infiltration cellulaire inflammatoire moderée.
3) Les poumons, avec des foyers brochopneumoniques macroscopiques, montrent à l'examen histologique une alvéolite exfoliative accentuée et une infiltration leucocytique moderée. On n'a past trouvé des toxoplasmes dans les poumons.
4) La rate montre de l'hyperplasie réticulo-histiocytaire et des macrophages contenant des toxoplasmes.

Les globes oculaires ne montrent pas de lésions.

Du point de vue épidémiologique les AA. remarquent:

a) que les deux malades viennent de la même région géographique, aun climat chaud et humide.
b) que les conditions hygieniques et alimentaires sont bien insuffisantes dans cette région.
c) qu'il y a d'autres conditions pathologiques en coincidence avec la toxoplasmose, fièvre jaune dans un cas, ankylostomiase sérieuse trichocéphalose et ascaridose dans l'autre.
d) qu'il y a une haute mortalité enfantine dans la famille d'un des cas: de 8 enfants nés, 5 sont morts avant les 18 mois.
e) d'après l'étude anatomo-clinique et épidémiologique des deux cas, on ne peut pas déterminer la voie de pénétration du toxoplasme dans le corp humain.

BIBLIOGRAFIA

1. BELDING, D. L.
   1952. *Texbook of Clinical Parasitology.* II Ed. VIII + 1139 pp. Appleton-Century-Crofts Inc. N. Y.

2. CASTELLANI, A.
   1914. Note on certain protozoa like bodies in case of protracted fever with splenomegaly. *Jour. Trop. Med.*, 17:113-114.

3. CRAIG, C. F. & E. C. FAUST
   1951. *Clinical Parasitology.* IV Ed. X + 882 pp. Lea y Febiger, Phil. Pa

4. CHALMERS, A. & A. KAMAR,
   1920. *Toxoplasma pyrogenes,* Castellani 1913. *Jour. Trop. Med.,* 23:45

5. FEDOROVITCH, A. I.
   1916. Hémoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. *Ann. Inst. Past.,* 30: 249-250.

6. GUIMARÃES, F. N.
   1943. Toxoplasmose humana. *Mem. Inst, Osw. Cruz.,* 38 (3):257-320.

7. MANTZ, F. A., H. R. DAILEY & R. G. GROCOTT
   1949. Toxoplasmosis in Panama: report of two additional cases. *Amer, Jour. Trop. Med.* 29 (6):895-908.

8. NICOLLE, C. & L. MANCEAUX
   1908. Sur une infection à corps de Leishman (ou organisme voisins) du gondi. *C. R. Acad. Sci.,* 147:763-766.

9 NICOLLE, C. & L. MANCEAUX
   1909. Sur un protozoaire nouveau du Gondi. *Arch. Inst, Pasteur Tunis.,* 2:97-103.

10. PINKERTON, H. & D. WEINMAN
    1940. Toxoplasma infection in Man. *Arch. Path.* 30:374.

11. SABIN, A. B.
    1941. Biological and inmunological identity of toxoplasma of animal and human origin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,* 41 (1):75-80.

12. SPLENDORE, A.
    1908. Un nuovo protozoa parassita del coniglio. *Rev. Soc. Sc. S. Paulo.,* 3:109-112.

13. WENYON, C. M.
    1923. "Haemogregarines" in man with notes on some other supposed parasites. *Trop. Dis. Bull.,* 20:527-550.

14. WENYON, C. M.
    1926. *Protozoology.* vol. 2, pag. 1.048. Baillière, Tindall and Cox. London.

15. WOLF, A., COWEN, D. & H. B. PAIGE
    1939. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. *Science,* 89:226-227.

Fig. 8: *Miocardio*: edema intersticial muy intenso que separa las fibras en haces o manojos. (Hematox-eosina 150 ×).

Fig. 9. *Miocardio*: infiltración celular difusa proliferación de células fijas en la que predominan los elementos mononucleares. Al centro, un nido de parásitos. (Hematox-eosina 630 ×).

Fig. 10: *Miocardio*: detalle de un nido de toxoplasmas en una fibra cardíaca; obsérvese la presencia únicamente de núcleo, grande, basófilo, careciendo los elementos de otra estructura. (Hematox-eosina 1500 ×).

Fig. 11. *Sistema nervioso central*: infiltración celular focal, formada por elementos mononucleares en la corteza cerebral. (Hematox-eosina 250 ×).

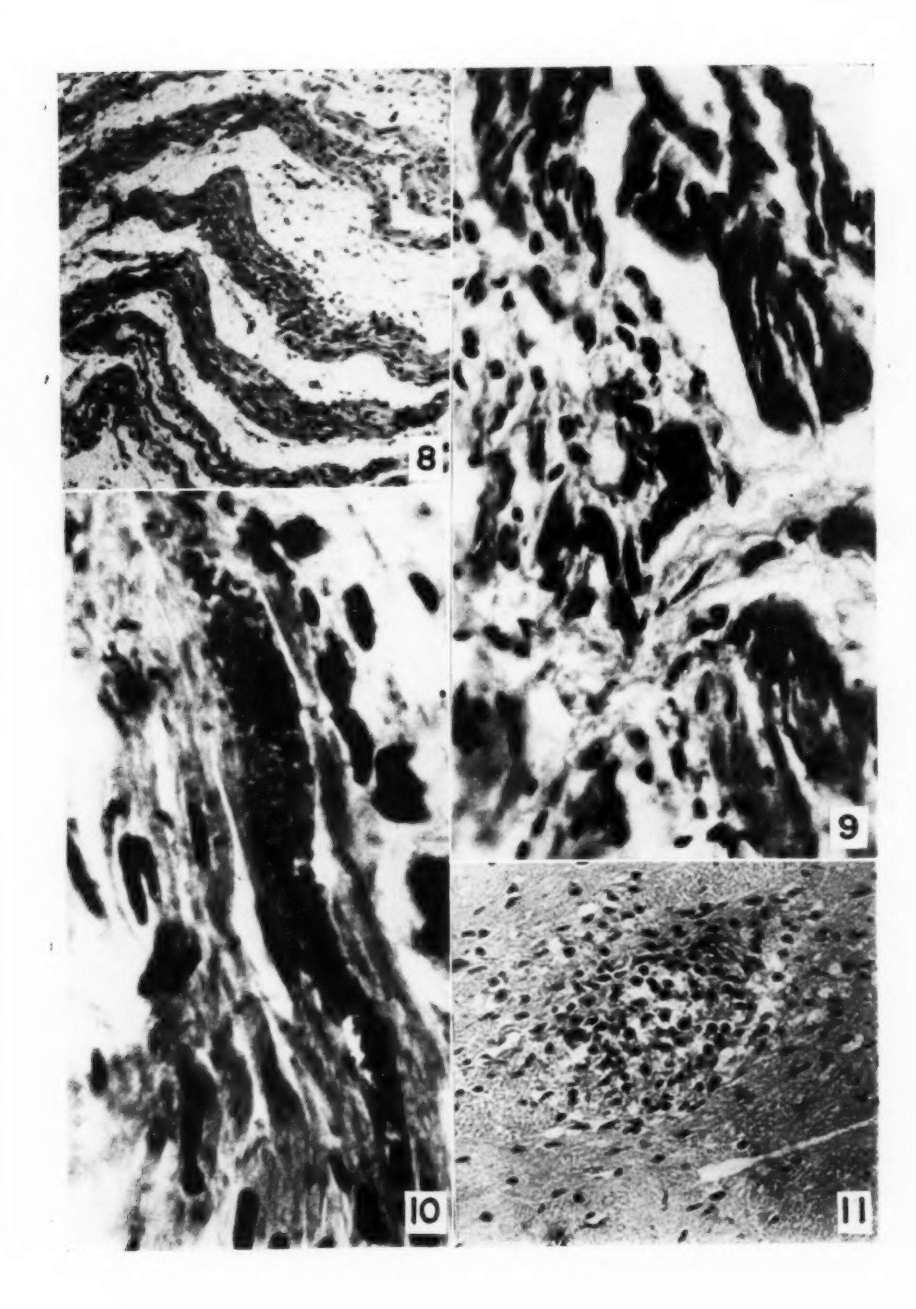

8
9
10
11

Fig. 12: *Sistema nervioso central*: pseudoquiste en relación con un pequeño capilar de la corteza cerebral. (Hematox-eosina 420 ×).

Fig. 13: *Sistema nervioso central*: pseudoquiste en la corteza cerebral; nótese la ausencia de reacción inflamatoria celular en la vecindad, pero sí edema. (Hematox-eosina 1000 ×).

Fig. 14: *Hígado*: el citoplasma de las células hepáticas presenta infiltración grasosa de intensidad mediana; hay dislocación trabecular e infiltración linfocitaria perilobulillar (Hematox-eosina 1000 ×).

Fig. 15: *Hígado*: el centro (flecha), en el interior de una célula hepática, existe el resto de un corpúsculo de Councilman. (Hematox-eosina 1000 ×).

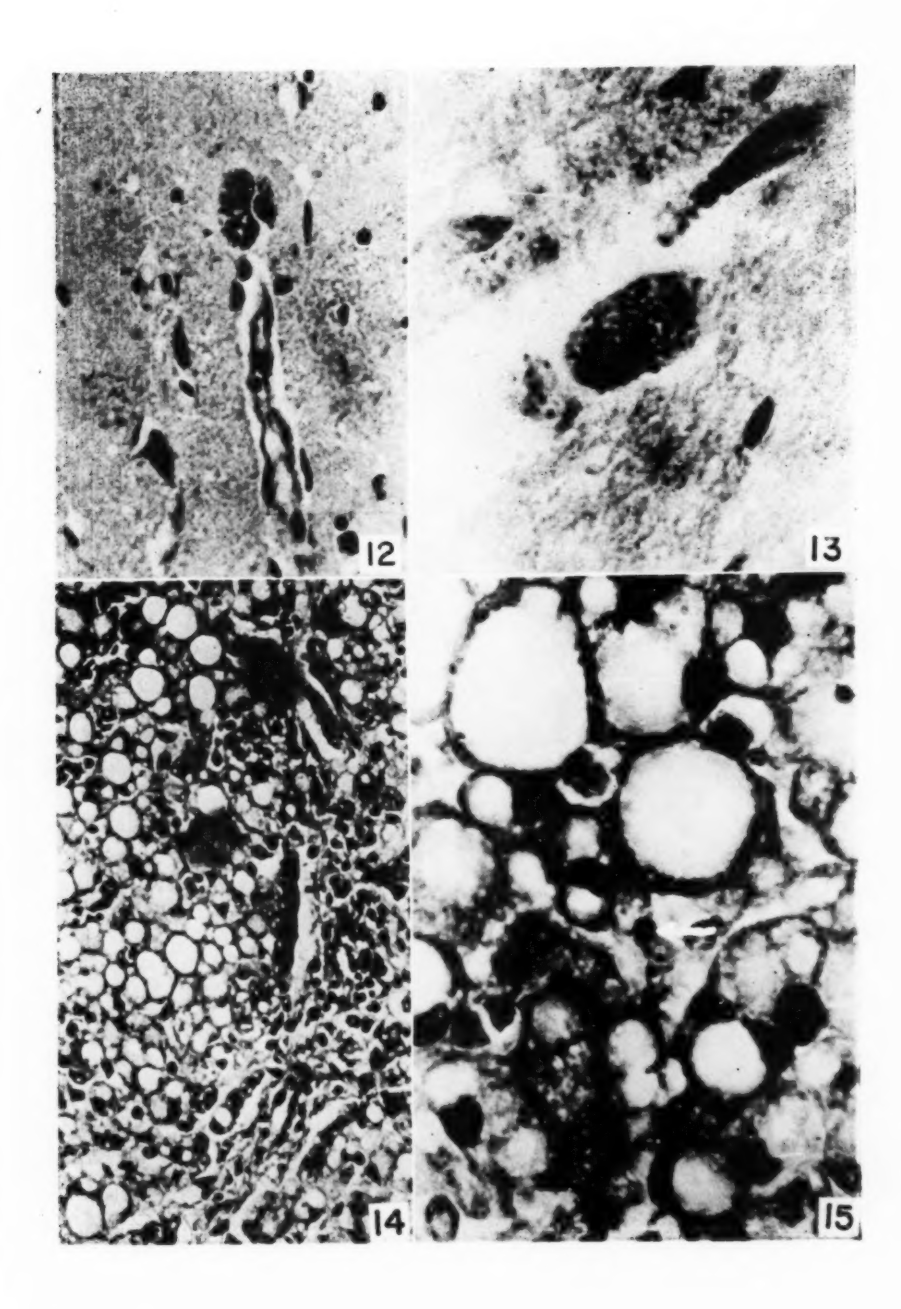

12
13
14
15

Fig. 16: *Miocardio*: la estriación logitudinal de las fibras se conserva; la transversal se observa ligeramente disminuida de nitidez. Existe además tres nidos de parásitos. (Hematox-eosina 450 ×).

Fig. 17: *Miocardio*: detalle de un gran nido de parásitos en en el interior de una fibra. Obsérvese la gran cantidad de toxoplasmas. (Hematox-eosina 1500 ×).

Fig. 18: *Miocardio*: nido en el que se puede observar algunos detalles de la morfología del parásito; núcleo central basófilo y un tenue halo citoplasmático; no hay ninguna otra estructura. (Hematox-eosina 1500 ×).

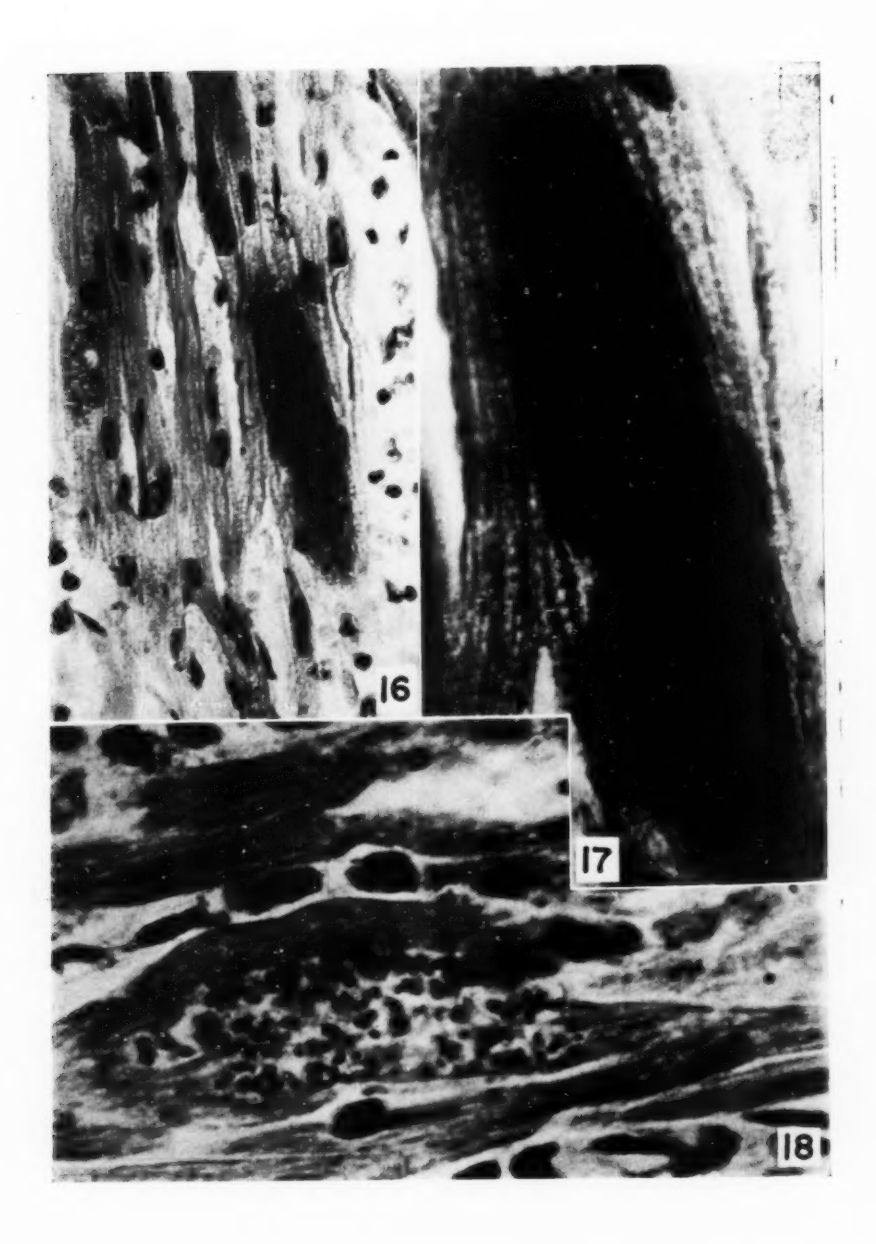

16
17
18

Fig. 19: *Miocardio*: el intersticio presenta además del edema proliferación de células fijas e infiltración linfocitaria. Las fibras aparecen disgregadas y aun fragmentadas. (Hematox-eosina 400 ×).

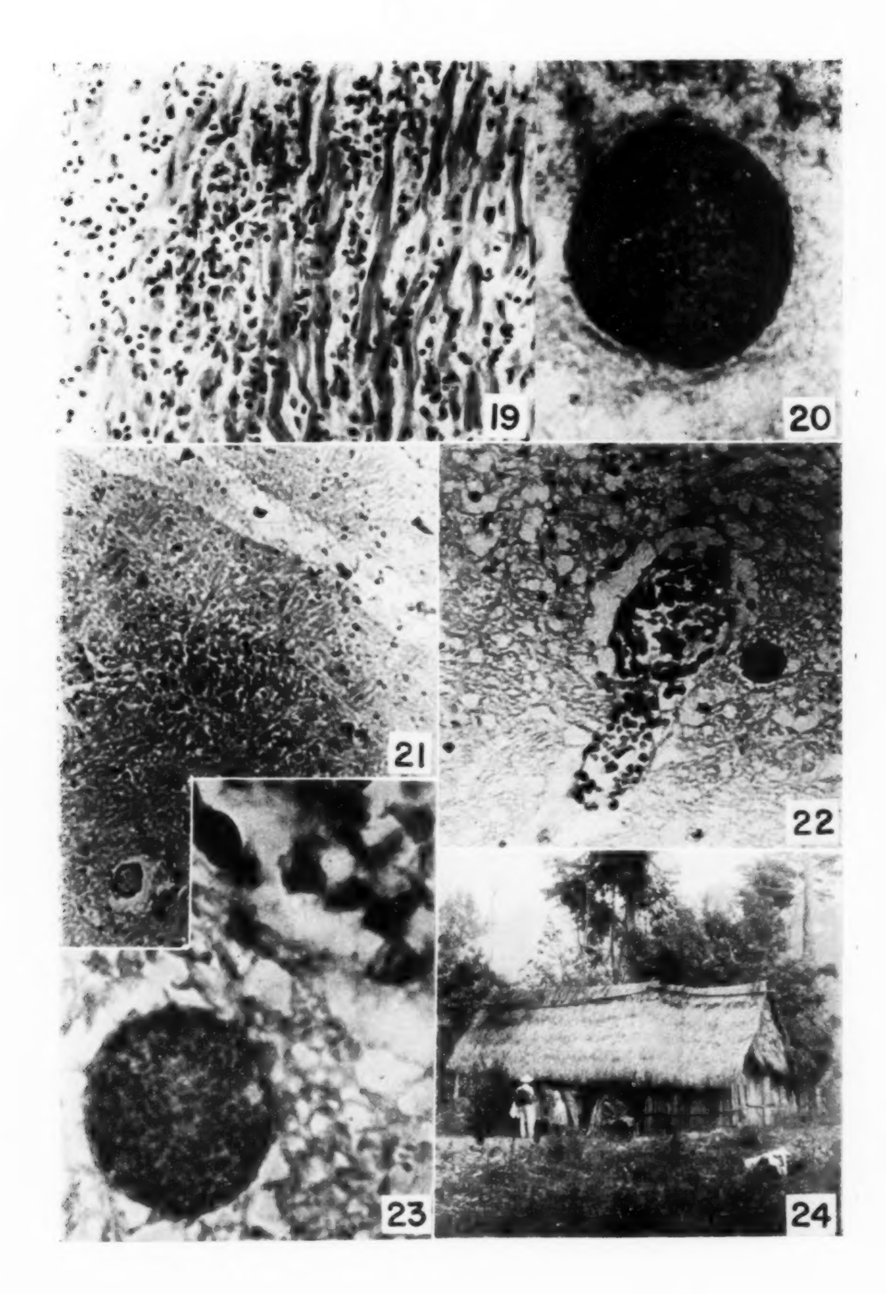
Fig. 20: *Sistema nervioso central*: núcleo de sustancia gris de la protuberancia anular, en el que aparece un nido de toxoplasmas, alrededor del cual no hay reacción inflamatoria. (Giemsa 100 ×).

Fig. 21: *Sistema nervioso central*: nido de parásitos en relación con un discreto infiltrado inflamatorio. Arriba un capilar. (Giemsa 1000 ×).

Fig. 22: *Sistema nervioso central:* pseudoquiste en relación con un capilar de la protuberancia anular. (Giemsa 250 ×)

Fig. 23: *Sistema nervioso central*: detalle de la fig. 22; obsérvese la típica forma de los parásitos que forman el pseudoquiste; arriba a la derecha está la pared del capilar. (Giemsa 1500 ×).

Fig. 24: Rancho pajizo que corresponde a la vivienda del paciente M. J. A. A.; al igual que todos los de la región carece de servicios higiénicos y está aislado en la selva misma.


19
20
21
22
23
24

Rev. Biol. Trop. 3(1):31-42

Miocarditis chagásica aguda mortal*

por

Rodolfo Céspedes** y Alvaro Aguilar***

(Recibido para su publicación el 10 de mayo de 1955)

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, fue descubierta en el Brasil por Chagas en 1909. Desde entonces el problema ha venido siendo estudiado en los distintos países de la América Latina, llegándose en alguno de ellos, como Brasil, Argentina y Chile, a constatar miles de casos. En Costa Rica el primero en ocuparse del asunto fue VON BÜLOW (1) (2), quien hizo comprobaciones de orden epidemiológico en Esparta y Nicoya en el año de 1941. El primer caso clínico con confirmación parasitológica fue por MONTERO y CÉSPEDES (8) en 1946.

Desde entonces, hasta agosto de 1947 fue posible encontrar 10 casos, entre agudos y crónicos, presentados por CÉSPEDES en el Hospital San Juan de Dios (3). Hasta diciembre de 1947 los trabajos de Céspedes habían logrado 15 casos, dos de ellos mortales (4). Posteriormente se han ocupado del problema CHEN (6) en 1948, y ZELEDÓN (10). En diciembre de 1951, CÉSPEDES y MONTERO presentaron un nuevo caso (5) agudo, con complejo oftalmo ganglionar, en un adulto procedente de Santa Ana. En 1953 JIMÉNEZ (7) estudió un nuevo caso en el Hospital Central del Seguro Social, y ZELEDÓN y MENA otro en la Provincia de Alajuela (11).

En resumen, han sido estudiados en Costa Rica alrededor de 20 casos con confirmación parasitológica, en 13 años desde que Von Bülow señaló la existencia del problema entre nosotros.

---

* Trabajo presentado en el centro de estudios "Moreno Cañas", en abril de 1954.

** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

*** Servicio de Cardiología del Hospital San Juan de Dios.

CASO CLINICO

C. M. H. — Varón de 17 años de edad, mulato, nació en Puntarenas, radica en Cinco Esquinas de Tibás, a 1 km. del centro de San José, desde hace varios años. Comienza su padecimiento bruscamente un mes antes de su muerte, con fiebre continua con exacerbaciones nocturnas y cefalea. Once días después la fiebre disminuyó en intensidad para transformarse en febrícula vespertina. Un médico le constató palidez y astenia y pocos días después edema facial bilateral. En esa oportunidad se practicó un recuento de que dió linfomonocitosis de 40%. Siete días antes de la muerte rehusó hospitalización y continuó haciendo vida activa, concurriendo a su trabajo de aprendiz de sastrería. Cuatro días antes de su muerte, presentó súbitamente disnea intensa y dolor en el hipocondrio derecho, por lo que fue llevado al hospital con el diagnóstico de cardiopatía. El médico de admisión consignó en el examen físico lo siguiente: temperatura 37°, palidez intensa, taquipnea y taquicardia, área precordial aumentada, hepatomegalia dolorosa y signos de ascitis libre. Del laboratorio sólo se alcanzó a practicar examenes de orina que resultó normal, heces con ascárides y tricocéfalos; telerradiografía de tórax que mostró una cardiomegalia global grado II y estasis pulmonar; gota gruesa para búsqueda de *Plasmodium* negativa. La noche del día de su ingreso pasó insomne, intranquilo, con dolor en el hemiabdomen superior y enfriamiento de las extremidades inferiores. Al día siguiente amaneció con aspecto toxinfectado, disneico, pálido, yugulares externas ingurgitadas, pulsátiles. Región precordial: ápex se palpa en 5° espacio intercostal izquierdo a nivel de línea axilar anterior; galope protodiastólico en toda el área precordial. No hay fenómenos agregados.

Presión arterial Mx. 40 (palpatoria); no se puede tomar auscultatoriamente. Tórax: estertores subcrepitantes escasos en las bases. Hepatomegalia de un través de mano por debajo del reborde costal, pulsátil. Edema grado II en extremidades inferiores. Diagnóstico: carditis reumática activa sin localización valvular. Durante este día y el siguiente, en que murió, continuó muy delicado, inapetente, con deposiciones frecuentes oscuras y vómitos amarillentos. Fue enviado a Anatomía Patológica con el diagnóstico de carditis reumática activa sin localización valvular.

RESUMEN DE LA AUTOPSIA MACROSCÓPICA

Pulmón derecho 320 gr., izquierdo 270, hiperémicos; secos y con tinte ocre franco.

Corazón 360 gr., Pericardio: nada especial. Endocardio: válvulas normales; trombosis en la pared del ventrículo izquierdo hacia la punta en una área de 2 x 2 cm., Miocardio: flácido. Dilatación de las cavidades. Coronarias permeables.

Cavidad abdominal: ascitis claro, escaso (200 cm^3). Estómago con mucosa cianótica. Intestino delgado: placas de Peyer tumefactas, con aspecto de úlcera limpia en vía de epitelización. Ganglios mesentéricos aumentados de volumen, tumefactos, cianóticos.

Hígado: 1440 gr. liso, cianótico, estructura lobulillar conservada.
Bazo: 200 gr., disminuido de consistencia, cianótico, hiperplasia de la pulpa blanca.
Riñones: cianóticos.

Suprarrenales: 10 gr., nada especial.
Encéfalo: no se examina.

DISCUSION ANATOMO-PATOLOGICA

Con las piezas en las manos, la primera hipótesis diagnóstica del patólogo fue fiebre tifoidea en período de úlcera limpia e insuficiencia cardíaca por probable miocarditis tífica; hipótesis basada en el aspecto de las placas de Peyer, bazo y ganglios mesentéricos (Fig. 1).

Resultaba difícil de explicar la trombosis parietal ventricular izquierda (Figs. 2 y 3), por lo que de común acuerdo con el clínico se consignó además la hipótesis de una colagenosis del miocardio y como tercera posibilidad una miocarditis reumática activa sin localización valvular. El estudio histológico mostró una intensa miocarditis difusa proliferativa (Fig. 4), con abundantes nidos (Fig. 5) de formas leishmanioides de *Trypanosoma cruzi* y mediano edema intersticial (Fig. 6).

Entre los elementos del infiltrado predominan los histiocitos y linfocitos; existen también células plasmáticas y eosinófilos mononucleares. La proliferación fibroblástica es discreta. Los nidos de leishmanioides suelen estar aislados sin relación con el proceso inflamatorio, o bien en íntimo contacto con éste. Las fibras del miocardio aparecen en ocasiones necrobióticas y aún fragmentadas; otras veces conservan incluso la estriación transversal, pese a estar en pleno proceso inflamatorio.

Las placas de Peyer, ganglios mesentéricos y bazo revelaron hiperplasia de grado III en el componente reticular, sin permitir el hallazgo de parásitos. En síntesis se ha tratado de una miocarditis chagásica aguda que evolucionó hacia la muerte en un mes, presentándose como estado infeccioso agudo indeterminado durante los primeros 20 días y con signos de insuficiencia cardíaca global en los últimos 10 días. La puerta de entrada del parásito no fue evidente en clínica.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO RETROSPECTIVO Y CONCLUSIONES

El paciente vivía en un barrio suburbano de la capital, a 1 km. del centro de la ciudad. Este sector de población está situado en la cima de un pequeño cerro agreste y sus casas, vistas desde la calle (Fig. 7), parecen de buena condición sanitaria, siendo en su mayoría de madera, con doble tabique en las paredes. Hay luz eléctrica y agua potable. Existen tanques sépticos en la mayoría de las

casas. El defecto en la construcción de las viviendas está en que la parte posterior de ellas queda levantada del suelo 5 o 6 m., dejando un espacio debajo del piso, que los habitantes utilizan para bodega (Fig. 8), gallinero y aun para improvisar dormitorios, que en el caso de nuestro paciente era un cuartucho oscuro (Fig. 9), acondicionado con cartones y sacos de gangoche, en los que se encontró abundantes deyecciones de triatoma (Fig. 10) y entre cuyas grietas fue posible capturar 23 ejemplares de *Triatoma dimidiata* en una hora, en todos los estados de desarrollo (Fig. 11), entre tres personas; el porcentaje de positividad de estos insectos para *T. cruzi* fue del 30.

En la casa viven 10 personas, 7 de ellas niños, incluyendo al fallecido que contaba 17 años.

El Ministerio de Salubridad ha prestado su colaboración destacando dos inspectores sanitarios a tiempo completo, que han investigado en cuatro semanas 116 viviendas del barrio; de ellas 32 se han encontrado infestadas por triatomídeos; en los insectos de 14 de estas casas se ha hallado el *Trypanosoma cruzi* en el contenido intestinal. Cabe recordar que en nuestro país la especie domiciliaria predominante es el *Triatoma dimidiata,* que se encuentra fácilmente en los domicilios del campo, de las regiones suburbanas y aun de la ciudad; últimamente RUIZ (9) ha encontrado *Rhodnius prolixus* en Guanacaste. El Ministerio de Salubridad ha ofrecido su cooperación para poder realizar un estudio clínico y serológico, así como para aplicar xenodiagnósticos al mayor número posible de habitantes de este barrio. Pensamos que nuestra organización de Salubridad hará facilidades para practicar fotofluoroscopías. Varios colegas han ofrecido ayuda para realizar los exámenes técnicos de especialidades. El servicio de Lucha contra Insectos ha iniciado ya la aplicación de insecticidas.

Si de esta investigación logramos hacer un modelo de trabajo médico sanitario que permita sacar conclusiones bien fundamentadas, talvez consigamos multiplicar el ejemplo con el mismo entusiasmo en las zonas rurales, que mucho lo necesitan.

AGRADECIMIENTO

El Servicio Nacional de Salud de Chile, gracias a la buena voluntad del Dr. Amador Neghme Rodríguez, Asesor Técnico de Parasitología de la Salubridad de Chile, y Profesor de Parasitología del mismo país nos ha hecho llegar ya por avión 1000 larvas para xenodiagnóstico y antígeno suficiente para reacciones de Machado y de precipitación. Debemos agradecer aquí esa cooperación desinteresada que por segunda vez obtenemos, ya que en 1946 pudimos trabajar también en Enfermedad de Chagas gracias a ella.

RESUMEN

1) Se presenta un caso agudo mortal de miocarditis chagásica en un varón de 17 años, vecino de un barrio suburbano de San José.

2) El diagnóstico etiológico no fue hecho en clínica, ni con la autopsia macroscópica.

3) Los hechos clínicos principales fueron: estado infeccioso indeterminado de un mes de duración, que en la última semana desencadenó un cuadro violento de insuficiencia cardíaca total, con cardiomegalia global y galope, sin signos de valvulopatía. Hemograma con linfomonocitosis de 40%.

4) Los hallazgos anatomopatológicos más importantes son: signos de estasis crónica pulmonar y de las vísceras abdominales. Cardiomegalia mediana (360 gr.), trombosis parietal ventricular izquierda, flacidez del miocardio con dilatación de todas las cavidades. Miocarditis aguda intensa. Hiperplasia reticular de las placas del Peyer, ganglios mesentéricos y bazo.

5) El estudio epidemiológico reveló que de 116 viviendas del barrio suburbano de San José, 32 están infestadas por triatomas, con un índice tripano-triatomídeo de 30.

6) Los insectos domiciliarios trasmisores de *T. cruzi* hasta ahora encontrados en Costa Rica son *Triatoma dimidiata* y *Rhodnius prolixus*.

7) Hasta Abril de 1954, se han conocido en Costa Rica 20 casos de enfermedad de Chagas, 3 de ellos mortales.

SUMMARY

1) A fatal case is reported of acute Chagas miocarditis in a 17-year-old male, a resident of a suburb of San José C.R.

2) The etiological diagnosis was not made in the clinic, nor at the macroscopic autopsy.

3) The principal clinical facts were: an indefinite infectious state of a month's duration, which in the last week changed to a picture of violent cardiac insufficiency, with global cardiomegaly and gallop rhythm, without any sign of valvular disease. The hemogram showed lymphomonocytosis 40%.

4) The anatomopathologic findings included: signs of chronic pulmonary and abdominal visceral stasis; moderate cardiomegaly (360 gr.), parietal thrombosis in the left ventricle, miocardial flaccidity with dilatation of all the cavities. Acute intense miocarditis; reticular hyperplasia in Peyer's patches, mesenteric ganglia and spleen.

5) Epidemiologic investigation showed 32 out of 116 dwellings of the neighborhood where the patient lived, to be infested by triatomids, 30% of which were infested with *Trypanosoma cruzi*.

6) Domestic carriers of *T. cruzi* so far reported from Costa Rica are *Triatoma dimidiata* and *Rhodnius prolixus*.

7) Up to April 1954, 20 cases have been reported from Costa Rica of Chagas disease, 3 of which have been fatal.

RIASSUNTO

1) Si presenta un caso mortale di miocardite acuta di Chagas in un ragazzo di 17 anni, residente in un quartiere suburbano di San José C.R.

2) La diagnosi etiologica non fu fatta clinicamente né con l'autopsia macroscopica.

3) I principali segni clinici furono: uno stato infettivo indeterminato della durata di un mese, che nell'ultima settimana scatenó un quadro violento di insufficienza cardiaca totale, con cardiomegalia globale (360 gr.) e galoppo senza valvolopatia. Emogramma con il 40% di linfomonociti.

4) Reperto anatomopatologico: segni di stasi cronica dei polmoni e delle visceri addominali, cardiomegalia moderata (360 gr.), trombosi parietale del ventricolo sinistro, flaccidità del miocardio con dilatazione di tutte le cavità, miocardite acuta intensa, iperplasia reticolare delle placche di Peyer, gangli messenterici e milza.

5) Lo studio epidemiologico rivela che 32 abitazioni, delle 116 del quartiere periferico di San José, sono infestate di triatomi, risultando cosí un indice tripano-triatomideo di 30.

6) Gli insetti domiciliari trasmissori di *T. cruzi* finora trovati in C. R. sono *Triatoma dimidiata* e *Rhodnius prolixus*.

7) Fino all'Aprile del 1954 si sono avuti in C. R. 20 casi di malattia di Chagas, di cui 3 mortali.

BIBLIOGRAFIA

1. Bülow, T. von
1941. Existe en Costa Rica la tripanosomiasis humana? *Rev. méd. C. Rica*. 7(82): 410-416.

2. Bülow, T. von
1941. Tripanosomiasis americana. Primeros casos en Costa Rica. *Rev. méd. C. Rica* 4(86):497-520.

3. Céspedes, R.
1947. *Primeros diez casos de enfermedad de Chagas estudiados en el Hospital San Juan de Dios de Costa Rica*. Tesis para asistentado de medicina interna.

4. CÉSPEDES, R.
1947. *Enfermedad de Chagas.* Trabajo presentado al XX Congreso médico de Costa Rica. (Tema oficial).

5. CÉSPEDES, R. & A. MONTERO
1951. *Un nuevo caso agudo de enfermedad de chagas, con complejo oftalmoganglionar en adulto.* Conferencia presentada al centro de estudios "Moreno Cañas".

6. CHEN, B.
1948. *El problema de la enfermedad de Chagas en Costa Rica.* Tesis.

7. JIMÉNEZ, A.
1953. Comunicación personal.

8. MONTERO, A. & R. CÉSPEDES
1946. *Primer caso clínico con comprobación parasitaria de enfermedad de Chagas en Costa Rica.* Conferencia presentada en el centro de estudios "Moreno Cañas".

9. RUIZ, H.
1953. *Rhodnius prolixus* en Costa Rica. (Nota previa). *Rev. Biol. Trop.* 1(2):239-240.

10. ZELEDÓN, A. R.
1952. *El problema de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Costa Rica. Tesis,* 109 pp. Public. N° 2. Ministerio de Salubridad Pública. Imprenta Nacional, Ed., San José.

11. ZELEDÓN, A., R. & C. MENA
1953. Primer caso de enfermedad de Chagas en la Provincia de Alajuela. *Rev. Biol. Trop.* 1(1):55-62

Fig. 1: *Mesenterio*: nótese la presencia de ganglios linfáticos abundantes, tumefactos e hiperémicos.

Fig. 2: *Corazón*: nótese la trombosis mural de la punta del ventrículo izquierdo.

Fig. 3: Detalle de la trombosis en la punta del ventrículo izquierdo.

Fig. 4: *Miocardio*: miocarditis aguda intensa con importante infiltración celular, edema intersticial de intensidad mediana y fragmentos de algunas fibras musculares. A la izquierda y hacia el centro pueden apreciarse dos nidos de parásitos. 340 ×.

Fig. 5: *Miocardio*: nido de formas leishmanioides de *T. cruzi* en el espesor de una fibra. En el ángulo superior derecho, una fibra miocárdica sin estriación transversal. 1350 ×.

Fig. 6: *Miocardio*: nótese edema intersticial y desaparición de la estriación en las fibras. Existe al centro un nido de leishmanioides en cuya vecindad, a la derecha se aprecian dos histiocitos. En el ángulo superior derecho puede verse una célula plasmática y dos linfocitos. 310 ×.

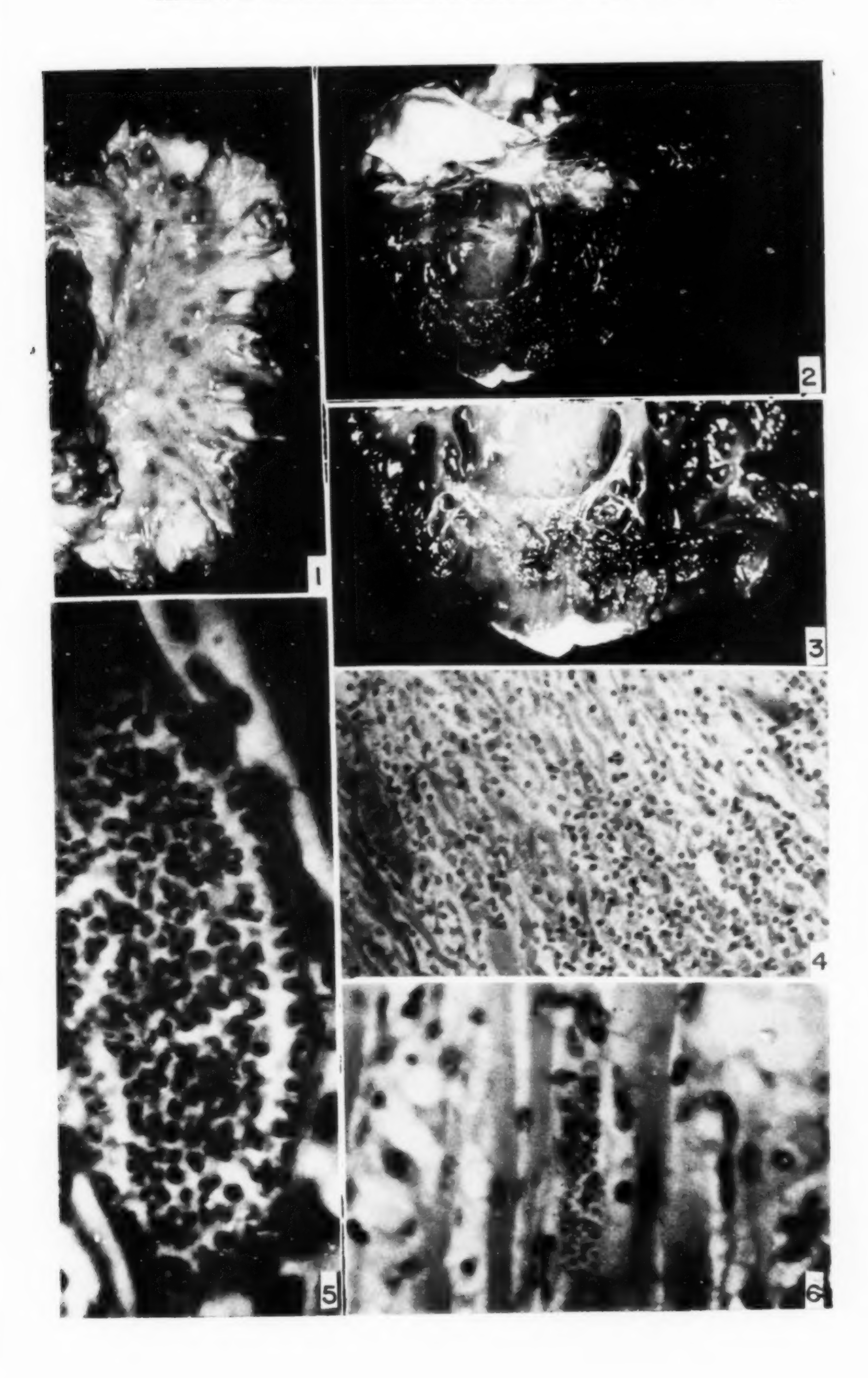

1
2
3
4
5
6

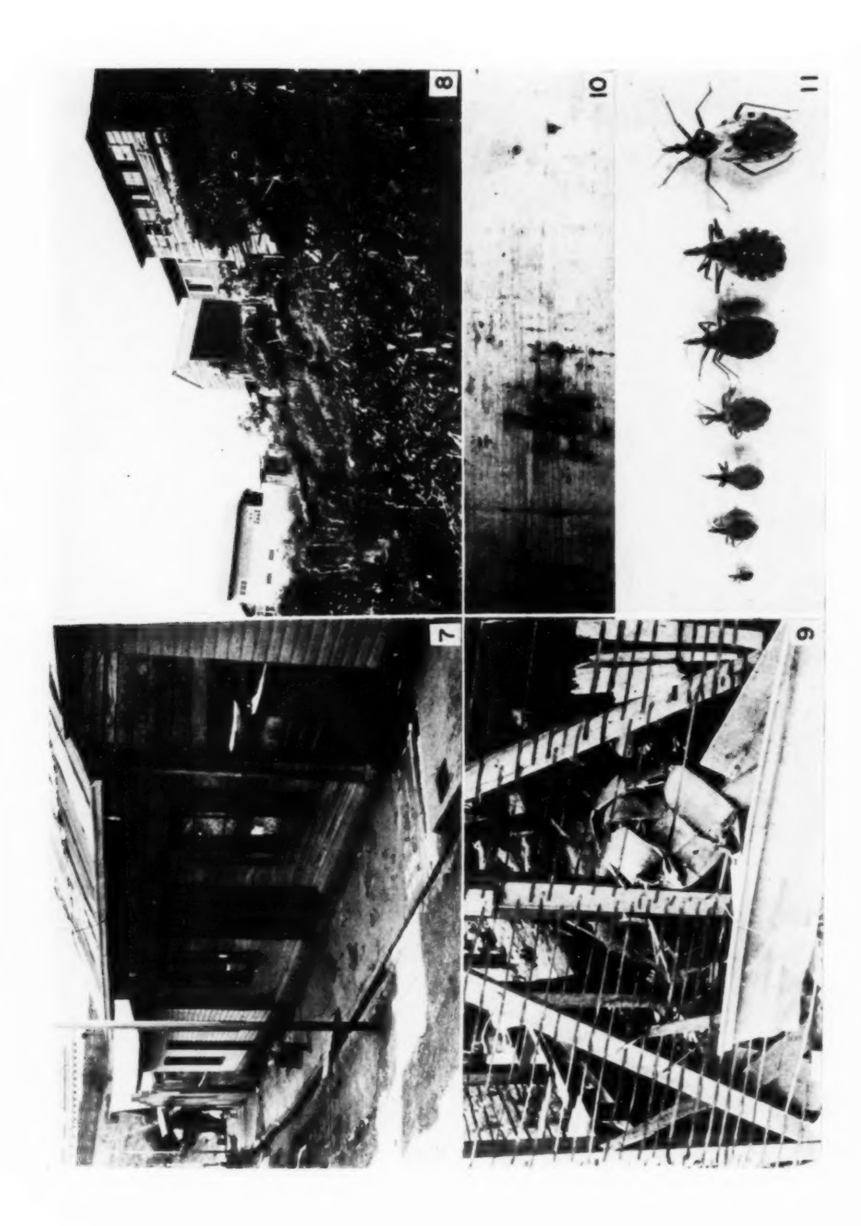
Fig. 7: Vista desde la calle de la vivienda (frente al poste) donde se produjo el caso mortal de miocarditis chagásica. Apariencia sanitaria buena. Al fondo se ve la Penitenciaría de San José.

Fig. 8: La misma casa de la fig. 7 vista desde atrás. Nótese que debajo del piso queda un espacio de varios metros de altura.

Fig. 9: Detalle del espacio situado debajo del piso de la casa. Hay utensilios inútiles embodegados y acomodo para animales domésticos. En la parte más profunda estaba el "dormitorio" del paciente fallecido.

Fig. 10: Detalle de un cartón que tapizaba el "dormitorio" del paciente. Puede apreciarse numerosas manchas de deyecciones de los triatomídeos.

Fig. 11: Ejemplares de *Triatoma dimidiata*, huevos, larvas, ninfas y adultos, capturados en la vivienda.


7
8
9
10
11

Rev. Biol. Trop. 3(1):43-78

Contribución al estudio de la actinomicosis experimental

por

Renato Soto P.*

(Recibido para su publicación el 23 de mayo de 1955)

La finalidad de este trabajo es hacer un estudio comparativo de los géneros y especies más importantes de actinomicetes en cuanto a su inoculabilidad y patogenicidad para animales de laboratorio. El estudio abarca los organismos siguientes: *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, Especie *maduræ*, Especie *pelletieri*, *Streptomyces griseus*, *Actinomyces paraguayensis*, y *Micromonospora sp.* No se incluye *Actinomyces bovis* por ser difícil su conservación en micotecas, y por no haberse podido aislar, ya que no se presentó ningún caso de infección por ese organismo durante la realización de este estudio.

RESEÑA HISTORICA

Nocardia asteroides (Eppinger 1890) Blanchard 1896

En 1902 Mac Callum (16) informa de la muerte de cobayos y conejos con lesiones miliares muy extendidas, después de la inoculación intraperitoneal y subcutánea, especialmente por la vía intravenosa.

En 1906 Nakayama (17) por inoculación intraperitoneal en cobayos obtiene una peritonitis transitoria que nunca fue fatal.

En 1923 Davis y García (6) trabajando con una cepa de *N. asteroides* aislada por ellos, reportaron la patogenicidad para conejos, cobayos y ratones; por inoculación intraperitoneal obtuvieron intensa invasión miliar en algunos órganos, y su estudio histopatológico reveló abundantes células mononucleares, epitelioides y tejido conjuntivo; por inoculación intravenosa uno de los conejos pre-

* Cátedra de Micología de la Facultad de Ciencias, Sección de Microbiología. Universidad de Costa Rica.

sentó infección en riñón y pulmones, encontrándose formas radiadas o sea granos actinomicósicos semejantes a los del *A. bovis,* células gigantes, epitelioides, mononucleares pequeños y grandes y tejido conjuntivo en la periferia; en la inoculación subcutánea sólo obtuvieron una infección localizada. En 1928 BARONI (2) obtiene resultados semejantes, encontrando también granos, siendo algunos provistos de mazas.

En 1928 BUNS y GRUBAUER (cit. en DRAKE Y HENRICI (7)) obtienen resultados negativos por inoculación de *N. asteroides,* mientras que en 1929 MANDELSTAMM y KALININ (cit. en DRAKE y HENRICI (7)) y HUNTEMULLER (12) obtienen la muerte con síntomas toxémicos y sin lesiones en los órganos.

En 1930 KULIKOWSKA (13) informa de la muerte en cobayos por inoculación intraperitoneal de *N. asteroides* al cabo de 5 a 17 días, observando peritonitis aguda y numerosos abscesos en diversos órganos.

En 1930 NEGRONI (18) verificó que conejos inoculados por vías venosa o peritoneal morían muchas veces por acción tóxica de los parásitos.

En 1933 BISHOP y FENSTERMACHER (3) empleando una cepa de *N. asteroides* aislada de una infección bovina, encuentran resultados positivos en cobayos usando la vía peritoneal; por inoculación subcutánea se producía la muerte con lesiones locales y metástasis.

En 1933 BRETEY (4) no observa ningún efecto en cobayos, después de tres inoculaciones por vía peritoneal de 10 mg. de organismos vivos.

En 1936 GORDON y HAGAN (11) llevan a cabo un estudio comparativo de patogenicidad de actinomicetes ácido resistentes aislados del suelo y de infecciones humanas, para animales de laboratorio; las cepas procedentes de lesiones humanas eran patógenas para conejos y cobayos, mientras que de las aisladas del suelo, sólo una presentó alta virulencia para conejos siendo inocua para cobayos; el tipo de lesiones en conejos fue de múltiples zonas necróticas en vísceras, tejido subcutáneo y debajo del peritoneo y pleura; en cobayos había abundantes nódulos amarillentos en vísceras y mesenterio.

En 1937 GOLDSWORTHY (9) encuentra pocas lesiones en cobayos inoculados con *N. asteroides* mientras que los conejos inoculados por vía venosa desarrollaban lesiones granulomatosas en pulmones. En 1937 Goyal obtiene resultados semejantes.

En 1938 TOPLEY y WILSON (20), en 1943 DRAKE y HENRICI (7), y en 1945 LACAZ (14) obtienen resultados positivos por inoculación de *N. asteroides* en conejos, ratas y ratones. GOMES (cit. en LACAZ (14)), llega a obtener idénticos resultados. En 1943 DRAKE y HENRICI (7) observan que por inoculación intraperitoneal en cobayos, se provocaba una peritonitis aguda que era fatal cuando la dosis era alta; si el animal sobrevivía una semana o más, las lesiones sanaban y el proceso inflamatorio cedía. En estos animales la muerte parecía ser debida más a un efecto tóxico por absorción de alguna sustancia que a infección verdadera.

En 1948 CONANT y ROSEBURY (5) señalan a *N. asteroides* como la única especie que muestra propiedades patogénicas en animales de laboratorio. Están de acuerdo estos autores, en que los casos de muerte son debidos más a un efecto tóxico del inoculum, que a la invasión extensiva del hongo.

En 1949 TUCKER y HIRSCH (21) mencionan en su trabajo 4 diferentes cepas de *Nocardia* tomando en consideración su morfología macroscópica, sus propiedades bioquímicas y su patogenicidad para animales de laboratorio; de ellas la llamada cepa de Eppinger es patógena para conejos y cobayos, la cepa de Aoyama y Miyamoto no es patógena, la de Birt y Leishman es patógena sólo para cobayos, y por último la cepa Berestnoff tampoco fue patógena para animales de laboratorio. Tanto Henrici como Baldacci (cit. en TUCKER y HIRSCH (21)) se inclinan a considerar todas estas especies mencionadas como variantes de *N. asteroides.*

Nocardia brasiliensis (Lindenberg 1909) Castellani y Chalmers 1913

En 1923 LINDENBERG (15) y GOMES (10) obtienen resultados negativos por inoculación de *N. brasiliensis* en animales de laboratorio.

En 1945 LACAZ (14) inocula ratones por vía subplantar a partir de material purulento de enfermos portadores de micetoma por *N. brasiliensis* obteniendo resultados negativos; por inoculación subcutánea del mismo material en ratones, obtuvo también resultados similares.

Especie *maduræ* (VINCENT 1894) (22)

En 1927 REENSTIERNA (19) logra obtener una infección experimental en conejos utilizando la vía intratesticular.

En 1938 TOPLEY y WILSON (20) por inoculación subcutánea de este hongo, obtienen la formación de un nódulo local, que con el tiempo degeneró.

En 1945 LACAZ (14) inoculando conejos por vía intratesticular, obtuvo un ligero proceso inflamatorio que desapareció tiempo después; en ratas, cobayos y ratones, ninguna alteración se manifestó después de dos meses de observación.

Actinomyces paraguayensis ALMEIDA 1940 (1)

Los únicos estudios que pudimos encontrar respecto a la inoculación experimental de *A. paraguayensis* fueron los de LACAZ 1945 (14) quien inocula conejos, cobayos y ratas obteniendo resultados negativos.

MATERIAL Y METODO

Las cepas empleadas en el estudio presente fueron las siguientes:

Cepa de *Nocardia asteroides* Nº 20

Procedencia:

Enviada por Carlos da Silva Lacaz con el Nº 20. Conservada en la micoteca de la Fac. Med. de Sao Paulo, Brasil con el Nº 212.

Aislamiento u otros datos:

Aislada por Lindenberg en Río de Janeiro, Brasil, 1936.

Cepa de *Nocardia brasiliensis* Nº 440.

Procedencia:

Proporcionada por González Ochoa, sección de Micología del Inst. de Sal. y Enf. Trops., México D. F., Rep. de México.

Aislamiento u otros datos:
Aislada de H. H. el 10 de enero de 1949.

Cepa de Especie *maduræ* N° 123

Procedencia:
Enviada por H. G. Johnstone, Univ. de Calif., E.U.A., como *Nocardia sp.* para su determinación.

Aislamiento u otros datos:
Aislada de un caso tomado como maduromicosis del pie dic. 28 de 1945.

Cepa de Especie *pelletieri* N° 293

Procedencia:
Recibida como *Actinomyces n. sp.* de la Fac. Med. de Baia, Brasil, el 30 de nov. de 1944.

Aislamiento u otros datos:
Aislada de un caso de micetoma del pie.

Cepa de *Streptomyces griseus* N° 975

Procedencia:
Enviada por E. Mackinnon, Montevideo, Uruguay, el 24 de marzo de 1947.

Aislamiento u otros datos:
Recibida del Centraalbureau voor Schimmelcultures te Baarn, Holanda.

Cepa de *Actinomyces paraguayensis* N° 285.

Procedencia:
Enviada por F. Almeida, de Brasil como *Nocardia paraguayensis*, el 30 de nov. de 1944.

Aislamiento u otros datos:
Aislado de un caso de micetoma torácico.

Cepa de *Micromonospora sp.* N° 9905.

Procedencia:
Enviada por Unger el 30 de nov. de 1944.

Aislamiento u otros datos:
Aislada del contenido de la cavidad pleural de un paciente sospechoso de actinomicosis torácica.

Cada una de las cepas anteriormente mencionadas fue inoculada en lotes de animales compuestos de tres conejos, tres cobayos y tres ratas, utilizando las vías intravenosa, intraperitoneal y subcutánea para cada lote.

La edad de las colonias fue de 15 a 30 días, cultivadas en Sabouraud glucosado al 2% y mantenidas a 27°C de temperatura. El triturado se llevó a cabo en morteros estériles, utilizando solución salina con 8.50 gramos de cloruro de sodio q. p. por 1000 ml. de agua.

Los animales se tuvieron en observación diariamente durante un mes, al cabo del cual, si no se presentaba la muerte en alguno de ellos, se sacrificaban utilizando una mezcla de cloroformo y éter de petróleo.

Las vísceras recogidas fueron: corazón, pulmones, bazo, hígado y riñones, conservándolas en formol al 10% para su fijación. Los cortes se hicieron de 10 micras, utilizando el micrótomo de congelación, y las técnicas de coloración fueron las siguientes: hematoxilina-eosina, Gallego, Gram y carbonato de plata amoniacal en frío.

RESULTADOS

NOCARDIA ASTEROIDES

En el cuadro 1 se resumen los resultados obtenidos en la inoculación del primer material experimentado.

CUADRO I

Inoculación de Nocardia asteroides *en animales*

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Positivo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Positivo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Sospechoso
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

A continuación se anota las observaciones de los animales inoculados.

LOTE I. CONEJO Nº 1

El animal murió a los 10 días de haber sido inoculado. El examen macroscópico de las vísceras recogidas reveló lo siguiente:

Riñones:

Presentan hemorragia subcapsular, con pequeñas zonas de nódulos blanquecinos.

Pulmones:

Hay presencia de numerosas lesiones blanquecinas (microabscesos), algunas subpleurales y otras localizadas en el parénquima del órgano.

Corazón:

No se observa lesiones macroscópicas aparentes.

Hígado:

Se observa 7 nodulillos pequeños, del tamaño de la cabeza de un alfiler, algunos de forma irregular que hacen prominencia en la cápsula de Glisson.

Bazo:

Sin lesiones aparentes.

El examen histopatológico de estos órganos dio los siguientes resultados:

Riñón:

Presenta en los cortes lesiones de tipo granulomatoso sin llegar a formar granos actinomicósicos. Las lesiones se encuentran localizadas tanto en la zona cortical (Fig. 1) como en la medular (Fig. 2), existiendo algunas en la parte correspondiente a la papila renal. Los granulomas son de tamaño y forma variable, de bordes irregulares, coloreándose intensamente con la hematoxilina (coloración de hematoxilina-eosina) y resaltando con bastante claridad a la coloración con carbonato de plata amoniacal en frío. Alrededor del microabsceso se acumulan leucocitos (polimorfonucleares, linfocitos pequeños y grandes), células plasmáticas, histiocitos, estando el absceso limitado por una fuerte reacción conjuntiva, formando espesa cápsula que da al conjunto un aspecto seudotumoral.

Por la coloración de Gram, se logra ver en la parte central de los granulomas, uno que otro filamento cortado a través, y en la periferia algunos filamentos cortos Gram-positivos (Fig. 3) de un grosor de alrededor de una micra y que en ocasiones se presentan ramificados y granulosos.

Pulmón:

Presenta intensa invasión de granulomas distribuidos en todo el parénquima pulmonar (Fig. 4). La forma y el tamaño son variables, siendo semejantes a los estudiados en las lesiones renales. Hay células linfoplasmocitarias, epitelioides, histiocitos y alguna que otra célula gigante, conteniendo numerosos núcleos dispuestos en la parte periférica de la célula (células tipo Langhans). En la parte central de algunos granulomas se nota grandes zonas irregulares de necrosis (Fig. 4). El órgano en sí, además de las lesiones tuberculoides, se halla bastante afectado presentando infiltrado perivascular, pequeñas zonas en las que observamos células de tipo linfocitario, y en los alvéolos pequeños, exudado y células descamadas en su luz.

Se observa, con la coloración de Gram, en la periferia de los microabscesos, micelio microsifonado, Gram-positivo, que fragmenta en cortos elementos cocoides (Fig. 5), siendo en ocasiones ramificado. En algunas zonas únicamente se observan los filamentos cortados a través. En uno de los cortes coloreados con Gram, pudimos encontrar, en el centro de uno de los microabscesos una porción ligeramente ovalada, Gram-negativa, de cuyos bordes salía a manera de corona radiada, una gran cantidad de micelio microsifonado, cuya porción terminal se mostraba un poco más gruesa que el resto del filamento (Fig. 6) dando al conjunto un aspecto bastante peculiar, de forma asteroide.

Corazón:

Presenta un absceso único entre las fibras musculares, y localizado en la parte media posterior del órgano. El granuloma es bastante grande, de forma ova-

lada estando bien delimitado por una barrera de linfocitos, células plasmáticas e histiocitarias, con zonas de necrosis en la parte central (Fig. 7)

El resto del órgano se encuentra normal. Por la técnica de Gram se hacen patentes los filamentos delgados de *N. asteroides,* Gram-positivos, localizados de preferencia en la periferia del microabsceso.

Hígado:

Una parte del órgano se encuentra con lesiones miliares, de tamaño, forma y número variables (Fig. 8). Los granulomas se hallan rodeados de gran cantidad de leucocitos mononucleares, células epitelioides, plasmáticas y algunas gigantes tipo Langhans. La trabécula de tejido conjuntivo, sobre todo en uno de ellos (Fig. 9) se halla muy bien desarrollada siendo bastante gruesa. El órgano presenta reacción inflamatoria intensa, habiendo numerosos nódulos linfáticos localizados en el parénquima hepático, infiltración perivascular en los espacios porta y dilatación moderada de los vasos (Fig. 10).

Bazo:

No se observa lesiones provocadas por *N. asteroides.* La arquitectura del órgano es normal.

LOTE I. CONEJO Nº 2

Fue sacrificado a los 30 días de haber sido inoculado. No hay exudado peritoneal ni congestión de sus vísceras. A los exámenes macroscópico y microscópico todos los órganos se muestran perfectamente sanos y sin lesiones de tipo actinomicósico, excepción hecha del hígado que presenta en la cara inferior un nodulillo de 1,5 mm. de diámetro, cercano a la cara superior de la vesícula biliar y que, después del examen microscópico de los cortes realizados, nos reveló ser producido por *Eimeria stiedæ.*

LOTE I. CONEJO Nº 3

Sacrificado a los 30 días de haber sido inoculado. Al efectuar la necropsia, el animal se muestra aparentemente normal. Al examen macroscópico, todos los órganos se muestran sanos. En el examen microscópico nos encontramos con un pequeño foco de infiltración linfocitaria, localizado en el miocardio, y otro en el pericardio. El resto del corazón es normal. En el hígado observamos infiltración difusa linfocitaria del estroma hepático. No hay lesiones de tipo granulomatoso en ninguno de los cortes estudiados.

El resto de las vísceras estudiadas se presentan en condiciones histológicas normales.

LOTE II. COBAYO Nº 1

Murió a los 10 días de inoculado. Al examen macroscópico en algunas vísceras se presentan nodulillos pequeños blanquecinos, especialmente en el corazón.

Riñones:

En uno de ellos sólo se observa un nodulillo localizado en la cápsula libre,

mientras que el otro presenta múltiples microabscesos amarillentos, tanto en la parte interna del órgano como en su cápsula.

Pulmones:

Presentan en uno de los lóbulos, tres nodulillos blanquecinos del tamaño de la cabeza de un alfiler.

Corazón:

Presenta numerosos nodulillos pequeños, blanco-amarillentos de localización externa e interna.

Hígado:

Se encontró un solo nodulillo blanco sospechoso de ser de origen micósico. El resto del órgano es aparentemente normal.

Bazo:

Aparentemente sano.

El estudio microscópico dio los siguientes resultados:

Riñón:

Se observan varios focos de diferentes tamaños de infiltración linfocitaria, localizados preferentemente en la zona cortical (Fig. 11). En la mayoría de ellos no se aprecia reacción limitante del estroma, excepción hecha de uno localizado en la parte medular, que es bastante grande con ligeras zonas de necrosis, abundantes leucocitos mononucleares, algunas células epitelioides y abundante proliferación de tejido conjuntivo fibroso (Fig. 12). Con la coloración de Gram, se ven algunos filamentos Gram-positivos presentes en la periferia de los abscesos, siendo algunos largos ramificados y otros cortos bacilares. Tiñendo al carbonato de plata amoniacal en frío, vemos con mayor claridad uno de los nódulos señalados anteriormente, de gran tamaño y acompañado de otro de menor diámetro y separados entre sí por gran cantidad de tejido conjuntivo.

Pulmón:

Los pulmones se presentan intensamente congestionados, con grandes zonas de infiltración leucocitaria, monocitos, macro y microlinfocitos, células plasmáticas y abundante pigmento. La arquitectura histológica del pulmón se ha perdido casi por completo, no llegándose a observar en gran parte del órgano la separación en bronquios y alvéolos pulmonares (Fig. 13). La coloración de Gram mostró en algunos sitios, pequeñas agrupaciones de micelio microsifonado Grampositivo.

Corazón:

El miocardio se halla intensamente invadido, presentando gran cantidad de microabscesos, de diferentes formas y tamaño. En la parte central de algunos de ellos se notan pequeñas zonas de necrosis, de forma irregular (Fig. 14). Hay gran cantidad de linfocitos (macro y micro) y de células plasmáticas y epitelioides. Los granulomas no se hallan perfectamente bien delimitados por tejido conjuntivo, ya que en los que existe, éste no llega a formar al microabceso una ver-

dadera cápsula limitante. Cada uno de los nódulos señalados anteriormente se halla intensamente invadido por micelio microsifonado Gram-positivo.

Hígado:

Se encuentra bastante afectado, presentando grandes regiones de tejido necrosado (Fig. 15), con gran acumulación de células hepáticas en varios estados de necrobiosis (Fig. 16). No se observan microabscesos ni infiltración linfocitaria. Hay tendencia a la vacuolización del estroma. La coloración de Gram no revela filamentos que indiquen que hubo infección activa.

Bazo:

No se observan lesiones histopatológicas.

LOTE II. COBAYO Nº 2

Sacrificado a los 30 días de inoculación. El aspecto general del animal en la necropsia es completamente sano. A los exámenes macroscópico y microscópico no hay lesiones actinomicósicas en ninguna de las piezas estudiadas.

LOTE II. COBAYO Nº 3

Sacrificado a los 30 días de inoculación. Los exámenes macroscópico y microscópico, muestran todas las vísceras aparentemente sanas. No hay lesiones actinomicósicas en los cortes estudiados.

LOTE III. RATA Nº 1

El animal se sacrificó a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, los órganos se presentan aparentemente sanos. Al examen microscópico, el único órgano ligeramente afectado fue el corazón, que presenta unos pocos focos de infiltración leucocitaria (linfocitos, monocitos y células plasmáticas). No hay formación de microabscesos, ni reacción de tejido conjuntivo. El hígado pone de manifiesto una ligerísima infiltración periportal.

LOTE III. RATA Nº 2

Sacrificada a los 30 días, a los exámenes macroscópico y microscópico sus vísceras se presentan aparentemente normales; no hay lesiones actinomicósicas en los cortes estudiados.

LOTE III. RATA Nº 3

Sacrificada al cabo de 30 días; al examen macroscópico presenta las vísceras aparentemente sanas, siendo esto confirmado por su estudio histopatológico.

NOCARDIA BRASILIENSIS

En el cuadro 2 se resume los resultados obtenidos en la inoculación con este organismo.

CUADRO 2

Inoculación de Nocardia brasiliensis *en animales*

Lote	N°	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Positivo
	2	Rata	Peritoneal	2.00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJO N° 1

Sacrificado a los 30 días de inoculado; en la necropsia no muestra alteraciones generales aparentes. Al examen macroscópico, todos los órganos se presentan aparentemente sanos. Al examen microscópico, ninguno de los órganos presenta lesiones de tipo actinomicósico. En el pulmón encontramos una ligera congestión, en el corazón un pequeño foco de infiltración linfocitaria y en el hígado infiltración difusa del parénquima hepático.

LOTE I. CONEJO N° 2

El animal murió a los 7 días; no hay alteraciones generales en las cavidades torácica y abdominal. Al examen macroscópico, el único órgano afectado es el hígado que presenta zonas caseosas, poco sospechosas de ser lesiones actinomicósicas. El examen microscópico demostró que, efectivamente, las lesiones encontradas en el hígado fueron ocasionadas por coccidios (*Eimeria stiedæ*). No hay lesiones actinomicósicas en ninguno de los cortes estudiados.

LOTE I. CONEJO N° 3

El animal fue sacrificado a los 30 días. Excepción hecha del hígado, que presenta una infección por coccidios (*Eimeria stiedæ*), todos los órganos se presentan sin lesiones actinomicósicas.

LOTE II. COBAYO N° 1

Fue sacrificado a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, to-

dos los órganos están aparentemente sanos. Al examen microscópico, no presentó granos actinomicósicos. El riñón presenta una pequeña zona de infiltración linfocitaria; el pulmón muestra ligera congestión de los alvéolos y algunos pequeños focos infiltrativos. En el corazón observamos pequeñísimos focos de infiltración leucocitaria y en el hígado algunos focos bien circunscritos de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

LOTE II. COBAYO Nº 2

Sacrificado al cabo de 30 días, al aspecto del animal tanto en vida como en la necropsia, fue aparentemente normal. A los exámenes macroscópico y microscópico ninguno de los órganos presentó alteraciones visibles.

LOTE II. COBAYO Nº 3

Sacrificado a los 30 días. En el sitio de inoculación no hubo formación de nódulo local. A los exámenes macroscópico y microscópico no se observaron lesiones actinomicósicas de los órganos y cortes estudiados.

LOTE III. RATA Nº 1

El animal murió a los 12 días de inoculación. En la necropsia se presentan las vísceras muy invadidas, con exudado peritoneal. Al examen macroscópico observamos:

Riñones:

Numerosísimos nodulitos blanquecinos muy pequeños que recubren toda la superficie renal.

Pulmones:

Abundantísimos nodulillos blancos, de localización subpleural y distribuidos en todo el parénquima (Fig. 17).

Corazón:

Aparentemente sano.

Hígado:

Numerosos nódulos blancos de uno a tres milímetros de diámetro de forma redonda (Fig. 17).

Bazo:

Presenta también nódulos blancos de tamaño pequeño, pero en número no muy grande.

El estudio histopatológico mostró:

Riñón:

Se observan numerosósimos microabscesos con su parte central ocupada por granos actinomicósicos, carentes de mazas, con forma y tamaño variable, rodeados por gran número de mononucleares, polimorfonucleares, algunas células de tipo Langhans, células epitelioides, células histiocitarias y tejido conjuntivo fibroso en la periferia (Figs. 18 y 19). En alguno de los granos se nota una cierta corona radiada pero sin llegar a verse con claridad las mazas (Fig. 20). Se observan también microabscesos rodeados por una enorme proliferación de tejido conjuntivo fibroso, en cuya parte central no se han llegado a formar los típicos granos actinomicósicos. Por medio de la coloración de Gram se hace patente un abundantísimo micelio microsifonado, Gram-positivo, fragmentado en ocasiones o filamentoso y ramificado en otras. Con el carbonato de plata amoniacal en frío, se destacan, en algunos microabscesos, zonas de necrosis de forma irregular, rodeadas por gran cantidad de células leucocitarias y algunas macrofágicas, de citoplasma vacuolizado. Los fibroblastos siguen un curso circular y paralelo en torno del centro de necrosis, viéndose en algunos puntos entre ellos, células epitelioides y una o más células gigantes con gran cantidad de nucleos dispuestos central o periféricamente (Figs. 18 y 19).

Pulmón:

Presenta gran número de granos actinomicósicos sin mazas y lesiones de tipo granulomatoso. Alrededor de los abscesos encontramos gran cantidad de células linfoplasmocitarias, células epitelioides, células histiocitarias (Fig. 21) y algunas células gigantes de tipo Langhans. Un poco más afuera, vemos que el absceso se halla limitado por una fuerte reacción conjuntiva, formando una gruesa cápsula, que da al conjunto un aspecto seudotumoral (Figs. 22 y 27). Se observan además, algunos focos de infiltración perivascular y perialveolar (Fig. 23). Con la coloración de Gram, se observan abundantísimos filamentos Gram-positivos (Fig. 24), entre las células y formando los microabscesos (Fig. 25). Con el carbonato de plata amoniacal en frío, se ven los granos actinomicósicos señalados anteriormente de color negro y aspecto asteroide (Figs. 26 y 27).

Corazón:

Se nota un solo microabsceso bien formado y localizado en la parte posterior del órgano (Fig. 28). A su alrededor presenta células plasmáticas, linfocitos, células epitelioides y tejido conjuntivo en la periferia y entre los haces de fibras musculares paquetes de infiltración linfoplasmocitaria.

Hígado:

Presenta abundantes lesiones de tipo granulomatoso, con gran proliferación de tejido conjuntivo fibroso, que le dan al órgano un aspecto cicatricial. Los granos actinomicósicos se encuentran rodeados de gran número de células y tejido conjuntivo fibroso (Fig. 29). Con la coloración de Gram se observan los filamentos Gram-positivos, agrupados en granos (Fig. 30) o localizados entre las trabéculas de Remak como cortos fragmentos, o largos sinuosos (Figs. 31 y 32).

Bazo:

Al igual que las vísceras anteriores presenta gran invasión miliar de microabscesos repartidos en todo el órgano, rodeados por células plasmáticas, epitelioides, macrófagos, pequeños y grandes linfocitos, neutrófilos y algunas células gigantes (Fig. 33).

LOTE III. RATAS Nº 2 y 3

Sacrificadas a los 30 días, la apariencia de los animales en la necropsia y en el estudio histopatológico fue normal.

ESPECIE *MADURÆ*

El cuadro 3 muestra los resultados obtenidos con este organismo.

CUADRO 3

Inoculación de especie maduræ *en animales*

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS Nº 1, 2 y 3

El conejo Nº 1 murió a los 12 días de inoculado y únicamente al examen microscópico del hígado presentó infección por *Eimeria stiedæ*. Los otros dos conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. En ambos se observó macroscópicamente nódulos blanquecinos en el hígado, que resultaron corresponder a lesiones causadas por *Eimeria stiedæ*.

LOTE II. COBAYOS Nº 1, 2 y 3

Todos los cobayos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación; ninguno mostró lesiones actinomicósicas.

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las tres ratas fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación. En ninguna se encontró lesiones actinomicósicas. La primera presentaba un quiste hialino en el hígado, que resultó deberse a *Cysticercus fasciolaris*. Las otras dos ratas mostraban infección bacteriana en los pulmones, que había provocado la formación de nódulos caseosos.

ESPECIE *PELLETIERI*

El cuadro Nº 4 muestra los resultados obtenidos con esta cepa.

CUADRO 4

Inoculación de especie pelletieri *en animales*

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Sospechoso
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS Nº 1, 2 y 3

Los tres conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Todos los órganos del conejo Nº 1 parecían sanos al examen macroscópico. El examen microscópico no reveló lesiones actinomicósicas, pero el hígado presentó pequeñas zonas de infiltración linfocitaria perivascular, similares a las observadas en otros casos de infección positiva. Los otros dos conejos no mostraron ninguna lesión actinomicósica.

LOTE II. COBAYOS Nº 1, 2, y 3

Ninguno de los tres animales sacrificados todos a los 30 días de inoculación, mostró lesiones actinomicósicas. El cobayo Nº 2 tenía numerosos nodulillos negros en los pulmones, de origen exógeno.

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las tres ratas fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación. Todas presentaban en los pulmones nódulos blanquecinos de tamaño variable, debidos a infección bacteriana, y pigmentación exógena. En ninguna rata se encontró lesiones actinomicósicas.

STREPTOMYCES GRISEUS

El cuadro 5 muestra los resultados obtenidos con esta cepa.

CUADRO 5

Inoculación de Streptomyces griseus *en animales*

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS Nº 1, 2 y 3

Los tres conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. El conejo Nº 1 presentó únicamente un pequeño nódulo en el hígado, que resultó al examen histológico debido a lesiones producidas por *Eimeria stiedæ;* en el riñón, corazón e hígado se observó focos de infiltración linfocitaria. Los órganos de los

otros dos conejos estaban aparentemente sanos; en ambos el examen microscópico permitió observar sólo una pequeña infiltración linfocitaria perivascular en el hígado.

LOTE II. COBAYOS 1, 2 y 3

Los tres cobayos, sacrificados a los 30 días de inoculación, tenían todos los órganos aparentemente sanos; no había lesiones actinomicósicas al corte histológico.

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las tres ratas fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, las ratas Nº 1 y 2, presentan nódulos caseosos en los pulmones, debido a lesiones de origen bacteriano; las ratas Nº 2 y 3 tenían quistes hialinos en el hígado, que histológicamente se comprobó eran debidos a *Cysticercus fasciolaris*. No se encontró ninguna lesión actinomicósica.

ACTINOMYCES PARAGUAYENSIS

El cuadro 6 muestra los resultados obtenidos con este organismo.

CUADRO 6

Inoculación de Actinomyces paraguayensis *en animales*

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Sospechoso
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Sospechoso
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Sospechoso
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS Nº 1, 2 y 3

Todos los conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación.. Al examen macroscópico, solamente el conejo Nº 3 presentaba nódulos blanquecinos en uno de los lóbulos hepáticos, que el examen histológico mostró deberse a infección por *Eimeria stiedæ*. Al examen microscópico, el conejo Nº 1 presentó pequeñas infiltraciones renales; congestión pulmonar con zonas hemorrágicas e hiperpigmentadas; infiltración linfocitaria con zonas hemorrágicas en el miocardio e infiltración perivascular en el hígado. El conejo Nº 2 mostró ligera congestión pulmonar y lesiones hepáticas producidas por *Eimeria stiedæ*. En ninguno de los animales hubo lesiones actinomicósicas.

LOTE II. COBAYOS Nº 1, 2 y 3

Los tres cobayos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Solamente el Nº 2 presentó nódulos caseosos pulmonares de origen bacteriano. Al examen microscópico, el cobayo Nº 1 mostró pequeña infiltración mononuclear renal. En ninguno hubo lesiones actinomicósicas.

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las tres ratas murieron a los 15 días de inoculación. La rata Nº 1 presenta al examen macroscópico un nódulo grande, caseoso, en un lóbulo pulmonar; varios nodulillos de tamaño variado y caseosos en el hígado y además, una masa caseosa de forma irregular en la base del mismo órgano. Al examen microscópico el pulmón muestra infiltración linfocitaria, con infección bacteriana, y el hígado pequeñas zonas de necrosis con células en vías de necrobiosis. Los pulmones de las ratas Nº 2 y 3 se hallan afectados por masas caseosas de origen bacteriano, y el hígado de la Nº 2 presenta un quiste hialino debido a *Cysticercus fasciolaris*. Ninguna presentó lesiones actinomicósicas.

MICROMONOSPORA SP.

El cuadro 7 muestra los resultados obtenidos con esta cepa.

LOTE I. CONEJOS Nº 1, 2 y 3

Todos los animales fueron sacrificados a los 30 días de inoculación; y en ninguno se encontró lesiones macroscópicas. Al examen histológico, solamente el conejo Nº 1 presentó pequeños focos de infiltración linfocitaria en el pulmón.

LOTE II. COBAYOS Nº 1, 2 y 3

Los tres cobayos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Ninguno presentó lesiones macroscópicas ni microscópicas.

CUADRO 7

Inoculación de Micromonospora *sp. en animales*

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Sospechoso
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las ratas Nº 1 y 2 fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación; la tercera murió a los 15 días. En las Nº 1 y 3, el pulmón presentó nódulos caseosos debidos a lesiones bacterianas; la Nº 3 también presentó infección bacteriana en el hígado. Los órganos de la rata Nº 2 estaban aparentemente sanos; sin embargo, al examen microscópico, se vio masas purulentas endobronquiales, lesiones bacterianas y áreas de esclerosis pulmonares. En el hígado se notó la presencia de pequeñas aglomeraciones de células en vías de necrobiosis. En ninguna rata se encontró lesiones actinomicósicas.

DISCUSION

Analizando los resultados obtenidos en la inoculación de animales de laboratorio, podemos considerar que, algunos de ellos están de acuerdo con los diversos autores, como son los resultados positivos en la inoculación de *Nocardia asteroides* por vía venosa, y los negativos en la inoculación de la especie *maduræ* y *Actinomyces paraguayensis,* pero difieren con aquellos que afirman obtener resultados positivos al inocular *N. asteroides* por las vías peritoneal y subcutánea, y resultados negativos con *Nocardia brasiliensis* utilizando cualquiera de las vías ya mencionadas. Creemos que tal divergencia de resultados sólo es posible explicar

considerando que las cepas empleadas por los distintos autores posean una marcada diferencia en cuanto a su virulencia y que debemos tomar también en consideración la susceptibilidad de los animales utilizados.

Como vimos en uno de los trabajos consultados de inoculabilidad (GORDON y HAGAN (11) una de las cepas de *N. asteroides* aislada del suelo presentó alta virulencia para conejos, siendo inocua para los cobayos. También es sabido que algunas especies saprofíticas pueden llegar a ser patógenas para animales de laboratorio, como hizo notar Brumpt. De nuestros resultados se desprende que *N. asteroides* tiene una marcada patogenicidad especialmente para conejos y cobayos, utilizando la vía venosa, y que *N. brasiliensis* es grandemente patógena para ratas, empleando la misma vía. Podemos afirmar también que la mayoría de las lesiones de importancia que encontramos, fueron en gran parte producidas por invasión intensa del hongo, siendo esta la causa de muerte y no como señalan algunos autores, que más que a infección activa se debe la muerte a sustancias de origen tóxico. Claro que esto último sobre todo en hígado lo pudimos comprobar por la observación de algunas áreas de necrosis, pero no es fundamental y las principales lesiones se deben a presencia de abundante micelio distribuido irregularmente o formando granos constituídos por una trama filamentosa densa.

La inoculación por vías venosa, peritoneal y subcutánea en conejos, cobayos y ratas de la especie *maduræ* dio resultado negativo. La inoculación por vías venosa, peritoneal y subcutánea de la especie *pelletieri* en conejos, cobayos y ratas, nos dio únicamente un resultado sospechoso en el conejo inoculado con 1 cc. por vía endovenosa. Los resultados obtenidos con la inoculación de la cepa *Streptomyces griseus* por vías venosa, peritoneal y subcutánea en conejos, cobayos y ratas, fueron negativos. Los resultados obtenidos con la inoculación de *Actinomyces paraguayensis* por vías peritoneal y subcutánea en conejos, cobayos y ratas fueron negativos, mientras fueron sospechosos los de los animales inoculados por vía venosa.

Los resultados obtenidos inoculando la cepa *Micromonospora* sp. por vías venosa, peritoneal y subcutánea en conejos y cobayos fueron negativos, resultando únicamente sospechoso el de la inoculación peritoneal de 2cc. en rata.

RESUMEN

Se lleva a cabo la inoculación de las siguientes cepas de actinomicetes: *N. asteroides, N. brasiliensis,* especies *maduræ* y *pelletieri, S. griseus, A. paraguayensis* y *Micromonospora sp.* en conejos, cobayos y ratas, utilizando para cada lote de animales las vías venosas, peritoneal y subcutánea. Se sacrifican aquellos animales que han sobrevivido a la inoculación a los 30 días, y se estudian macroscópicamente y microscópicamente las siguientes vísceras: riñones, pulmones, corazón, hígado y bazo. De los resultados obtenidos podemos concluir los siguientes puntos:

1. Que la cepa empleada de *Nocardia asteroides* se mostró patógena solamente para los conejos y cobayos, por vía venosa, y que las inoculaciones hechas por vías peritoneal y subcutánea en estos animales y en ratas nos dieron resultados negativos.

2. Que la cepa empleada de *Nocardia brasiliensis* es grandemente patógena únicamente para la rata y por vía venosa; las inoculaciones hechas por las vías peritoneal y subcutánea dieron resultados negativos. Los conejos y cobayos no fueron susceptibles a esta cepa por ninguna de las tres vías usadas (venosa, peritoneal y subcutánea).

3. Que la especie *maduræ* no es patógena para ninguno de los animales utilizados, por ninguna de las tres vías usadas (venosa, peritoneal y subcutánea).

4. Que la especie *pelletieri* dio únicamente un resultado sospechoso en el conejo inoculado con 1 cc. por vía venosa, siendo los demás resultados negativos.

5. Que la cepa empleada de *Streptomyces griseus* no es patógena para ninguno de los animales utilizados, por ninguna de las tres vías usadas (venosa, peritoneal y subcutánea).

6. Que la cepa empleada de *Actinomyces paraguayensis* dio resultado sospechoso en los animales inoculados por la vía venosa, siendo negativos los demás.

7. Que la cepa empleada de *Micromonospora sp.* dio únicamente un resultado sospechoso en la rata inoculada con 2 cc. por vía peritoneal, siendo los demás resultados negativos.

SUMMARY

Experimental inoculation was carried out on rabbits, guinea pigs and rats, of the following strains of actinomycetes: *Nocardia asteroides, N. brasiliensis,* species *maduræ,* species *pelletieri, Streptomyces griseus, Actinomyces paraguayensis* and *Micromonospora sp.*, using in each case venous, intraperitoneal and subcutaneous inoculation. Animals surviving inoculation 30 days were killed; macroscopic and microscopic examination was made of kidneys, lungs, heart, liver and spleen. Results may be summarized as follows:

1. The strain used of *Norcardia asteroides* was pathogenic only on rabbits and guinea pigs; intraperitoneal and subcutaneous inoculations were ineffective in these animals, and all inoculations on rats.

2. The strain used of *Nocardia brasiliensis* is strongly pathogenic only for rats in venous inoculation; intraperitoneal and subcutaneous inoculations were

negative. Rabbits and guinea pigs were resistant to this strain in all forms of inoculations.

3. Species *maduræ* is not pathogenic on any of the animals used and in any of three forms of inoculation.

4. Species *pelletieri* gave only one dubious infection on the rabbit inoculated venously with 1 cc., all other results being negative.

5. The strain used of *Streptomyces griseus* is not pathogenic on any of the animals used and in any of the three forms of inoculation.

6. The strain used of *Actinomyces paraguayensis* gave dubious indications of infection in venous inoculation on all three animals; intraperitoneal and subcutaneous inoculations were negative.

7. The strain used of *Micromonospora sp.* gave only one dubious infection on the rat given an intraperitoneal inoculation of 2 cc.; all others inoculations were negative.

RIASSUNTO

L'A. inocula con le ceppe di actinomiceti seguenti: *N. asteroides, N. brasiliensis,* specie *maduræ, pelletieri, S. griseus, A. paraguayensis* e *Micromonospora sp.,* conigli, cavie e topi, usando per ogni gruppo di animali la via endovenosa, peritoneale e sottocutanea. Gli animali sopravvissuti all' inoculazione si uccidono dopo 30 giorni e se ne studiano macroscopicamente e microscopicamente le seguenti viscere: reni, polmoni, cuore, fegato e milza. Dai risultati si conclude che la *Nocardia asteroides* é patogena solo per i conigli e le cavie e solamente per via endovenosa. La *Nocardia brasiliensis* é fortemente patogena per i topi unicamente per via endovenosa. La specie *Maduræ* non é patogena per nessuno degli animali sperimentati, e cosí pure la specie *Streptomyces griseus.* La *pelletieri* da un risultato sospetto nel coniglio inoculato per via endovenosa con 1 cc. *L'Actinomyces paraguayensis* da un risultato sospetto unicamente negli animali iniettati per via endovenosa. La ceppa di *Micromonospora sp.* da unicamente un risultato sospetto nel topo inoculato con 2 cc. per via peritoneale.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, F. DE
1940. Actinomicose de graos pretos. *Folia clin. biol.* 12:7

2. BARONI, E.
1938. *Actinomicosi sperimentale.* VI + 157 pp. Cappelli Ed. Bologna.

3. BISHOP, L. M. & R. FENSTERMACHER
1933. An acid-fast *Actinomyces* obtained from lesions resembling bovine tuberculosis. *Cornell Vet.,* 23:287.

4. BRETEY, J.

1933. Sur les propriétés antigens "in vivo" et "in vitro" des *Nocardia* et des *Streptotbrix* et sur la toxicité de leurs extraits. *C. R. Soc. Biol.*, 113:350.

5. CONANT, N. F. & T. ROSEBURY

1948. *The Actinomycetes*. In R. J. DUBOS, *Bacterical and Mycotic infections of man*. 576 - 587 pp. L. B. Lippincott

6. DAVIS, D. J. & O. GARCÍA

1923. Experimental study of the pathogenic acid-fast *Actinomycetes* (*Nocardia*). *Arch. Derm. Syph.*, 7:1.

7. DRAKE, C. H. & A. T. HENRICI

1943 *Nocardia asteroides*. Its pathogenicity and allergic properties. *Am. Rev. Tuberc.*, 48:184.

8. EPPINGER, H.

1891. Uber eine neue pathogene *Cladotrix* und eine durch vie hervorgerufene pseutuberkulose. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. path.*, 9:387 (cit. en DRAKE Y HENRICI (7).

9. GOLDSWORTHY, N. E.

1937. Pulmonary actinomicosis caused by an acid-fast species of *Actinomyces*. *Jour. Path. Bact.*, 45:17.

10. GOMES, J. M.

1923. Nocardiose de localizaçâo rara. *Ann, paulist. Med. Cirug.*, 14:150..

11 GORDON, R. E. & W. A. HAGAN

1936. A study of some acid-fast *Actinomiycetes* from soil with special reference to pathogenicity for animals. *Jour infect. Dis.*, 59:200-206.

12. HUNTEMULLER,—.

1921 Streptotricheenerkrankugen. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 69:110 (cit. en DRAKE & HENRICI (7).

13. KULIKOWSKA,—.

1930. Ein Pils der Gruppe "Trichomycetes" in einen Falle von Lungenmykose. *Zbl. Balkt. 1. Abt. 1. Orig.*, 117:90. (Cit. en DRAKE & HENRICI (7).

14. LACAZ, C. S.

1945. *Contribuçao para o estudo dos Actinomycetos productores de micetomas*. Tesis Fac. Med. Univ. Sâo Paolo, Brasil.

15. LINDENBERG, A.

1909. Un nouveau mycétome. *Arch. Parasit.*, 13:265.

16. MAC CALLUM, W. G.

1902. On the life history of *Actinomyces asteroides*. *Zbl. Bakt., l. Abt.* 1. Orig., 31:529-547.

17. NAKAYAMA, H.

1906. Impfversuche mit *Aktinomyces asteroides* Eppinger an Meerschweinchen zugleich ein Beitr. z. Frage der Uberempfindlichkeit. *Arch of Hyg.*, 58:207. Cit. en DRAKE & HENRICI (7).

18. NEGRONI, P.

1930. *Actinomyces* y actinomicosis experimental. *Rev. Soc. argent. Biol.*, 6:539.

19. REENSTIERNA, J.

1927. Reproduction expérimentale du mycétome chez le lapin. *Bull Inst. Pasteur*, 25:131.

20. TOPEY, W. W. C., G. S. WILSON & A. A. MILES

1949. *Bacteriología e Inmunidad.* Trad. española de la III ed. en inglés. Vol. II. VIII + 959 — 2087 pp. Salvat. Ed. Madrid.

21. TUCKER, F. C. & E. F. HIRSCH

1949. Nocardiosis, with report of three cases of actinomycosis due to *N. asteroides*. *Jour. inf. Dis.*, 85: 72.

22. VINCENT, M. H.

1894. Etude sur le parasite du "Pie de Madura". *Ann Inst. Pasteur.*, 8 me. année, Mars. N° 3.

———::———

Fig. 1: *Riñón*. Granuloma presente en la zona cortical que se colorea intensamente con hematoxilina. Nótase la reacción linfomonohistiocitaria que rodea el granuloma. (Hematox-eosina 100 X).

Fig. 2: *Riñón*. Microabsceso localizado en la zona medular del órgano. Alrededor del mismo se aprecia, con menor evidencia, la presencia de elementos linfocitarios, plasmacélulas e histiocitos. (Hematox-eosina 100 X).

Fig. 3: *Riñón*. Se observan los filamentos micelianos de *N. asteroides* algunos largos y ramificados, siendo otros de aspecto redondo o ligeramente ovalados por estar cortados a través. (Gram 900 X).

Fig. 4: *Pulmón*. Presencia de un gran nódulo granulomatoso con zona central necrótica y rodeado de elementos celulares de tipo linfomonocitario. No hay reacción conjuntiva en la periferia del nódulo. (Hematox-eosina 100 X).

Fig. 5: *Pulmón*. Obsérvese tres filamentos que encontramos en la periferia de uno de los granulomas. (Gram 900 X).

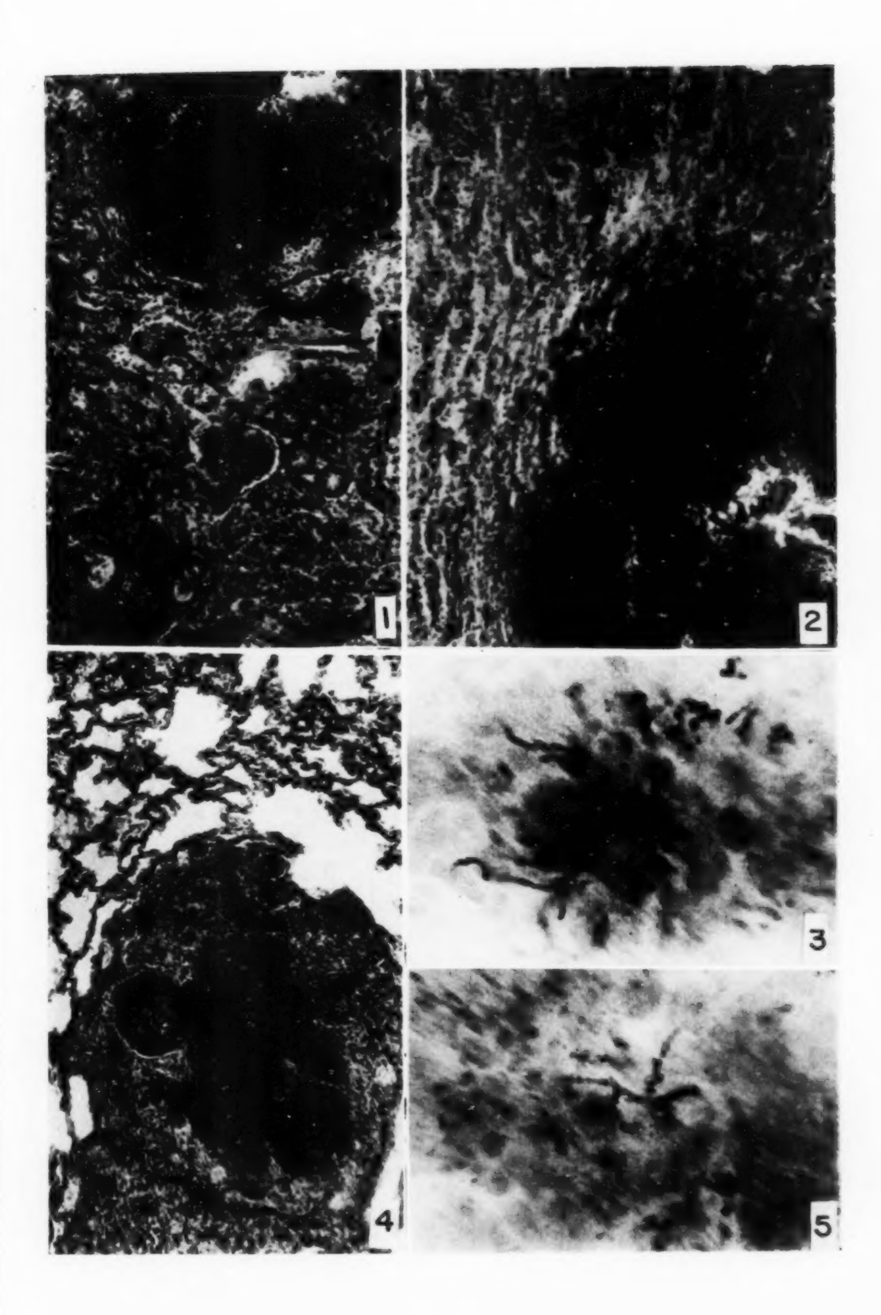

1
2
3
4
5

Fig. 6: *Pulmón*. En el centro de un microabsceso se ha notado la presencia de esta forma asteroide. Obsérvese la gran cantidad de filamentos microsifonados rodeando la parte central del grano actinomicósico. (Gram 400 ×).

Fig. 7: *Corazón*. Granuloma localizado entre las fibras musculares. Zona central levemente necrótica. Rodea el granuloma una reacción típica linfomonocitaria. (Hematox-eosina 100 ×).

Fig. 8: *Hígado*. Presencia de un nódulo rodeado por una reacción granulomatosa. La estructura del órgano está totalmente alterada. (Hematox-eosina 100 ×).

Fig. 9: *Hígado*. Nódulo que hacía prominencia en la cápsula de Glisson. Nótese la gran cantidad de linfocitos y la gruesa cápsula de tejido fibroso que rodea al microabsceso. (Hematox-eosina 100 ×).

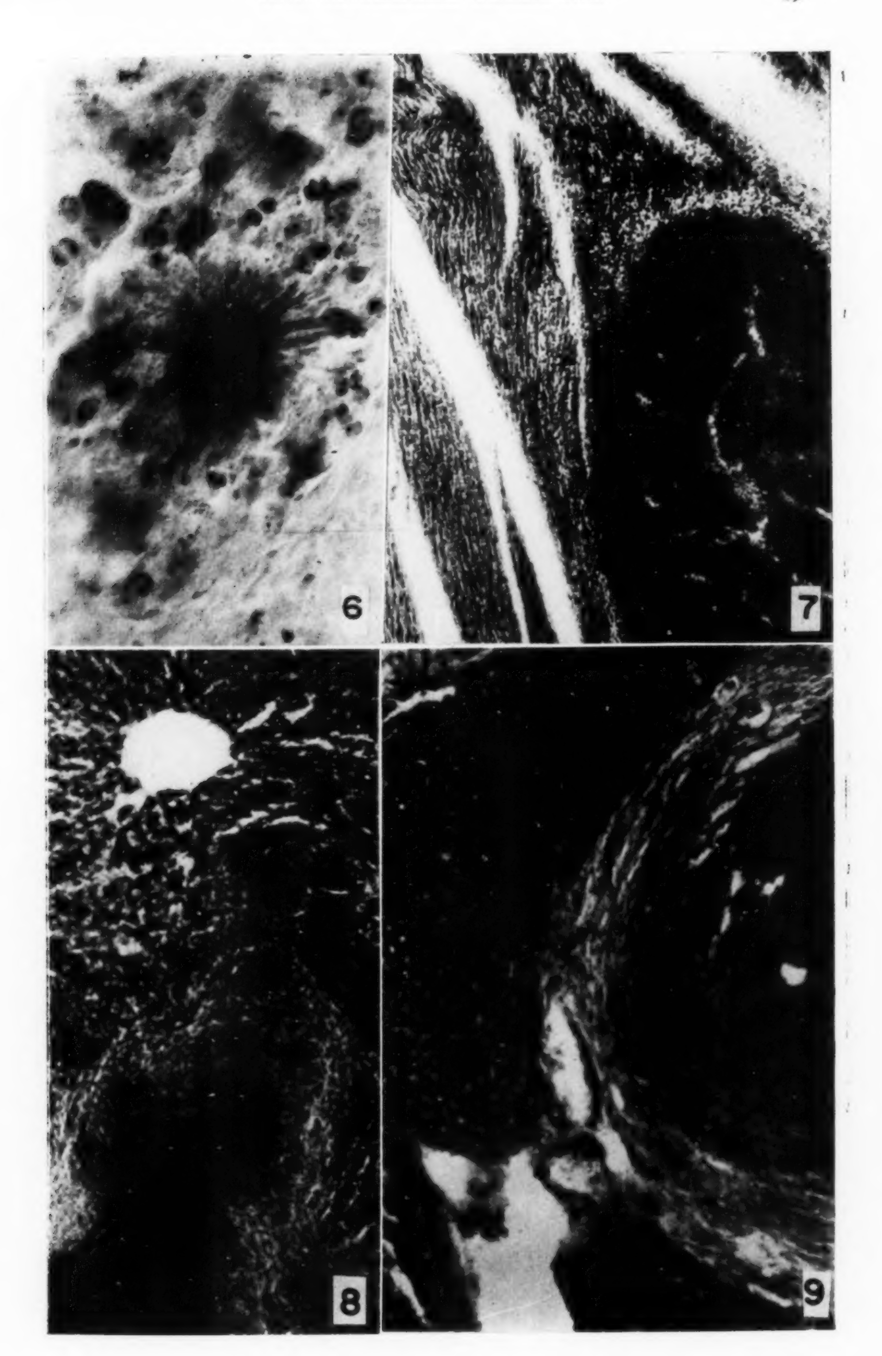

6
7
8
9

Fig. 10: *Hígado*. Aspecto de la infiltración linfocitaria. (Hematox-eosina 400 X).

Fig. 11: *Riñón*. Nódulo localizado en la región cortical. Todavía no encontramos necrosis central pero sí vemos la presencia de una reacción perinodular de tipo linfomonocitario. (Hematox-eosina 100 X).

Fig. 12: *Riñón*. Nódulo localizado en la región medular; en su parte central empieza a notarse la necrosis, escasa es la reacción linfomonocitaria. (Hematox-eosina 100 X)

Fig. 13: *Pulmón*. Presencia de extensa infiltración pulmonar que altera en parte la estructura normal del órgano. (Hematox-eosina 100 X).

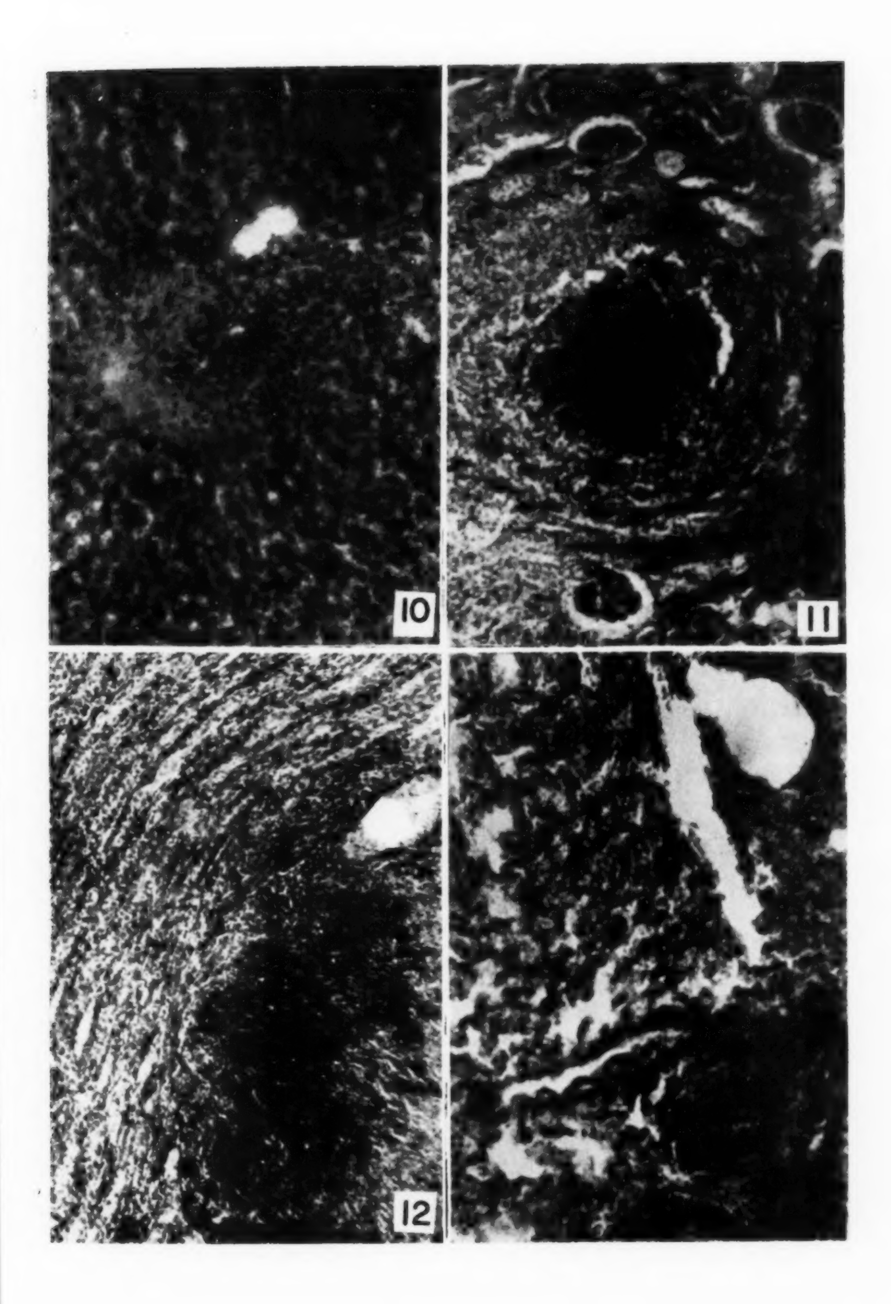

10
11
12

Fig. 14: *Corazón*. Presencia de dos microabscesos que distienden las fibras musculares y tienen pequeñas zonas de necrosis. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 ×).

Fig. 15: *Hígado*. Nótese la marcada necrosis del órgano. (Hematox-eosina 100 ×).

Fig. 16: *Hígado*. Gran cantidad de linfocitos, polimorfonucleares, células plasmáticas y monocitos, invadiendo los hepatocitos en necrobiosis. (Hematox-eosina 400 ×).

Fig. 17: *Pulmón e Hígado*. Obsérvese en ambos órganos la presencia de pequeños nódulos blanquecinos parecidos a las lesiones miliares.

Fig. 18: *Riñón*. Microabsceso cuya parte central presenta una pequeña área de necrosis. Rodeando ésta tenemos gran cantidad de células linfoplasmocitarias, epitelioides, histiocitarias y más afuera tejido conjuntivo dando al conjunto un aspecto seudotumoral. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 ×).

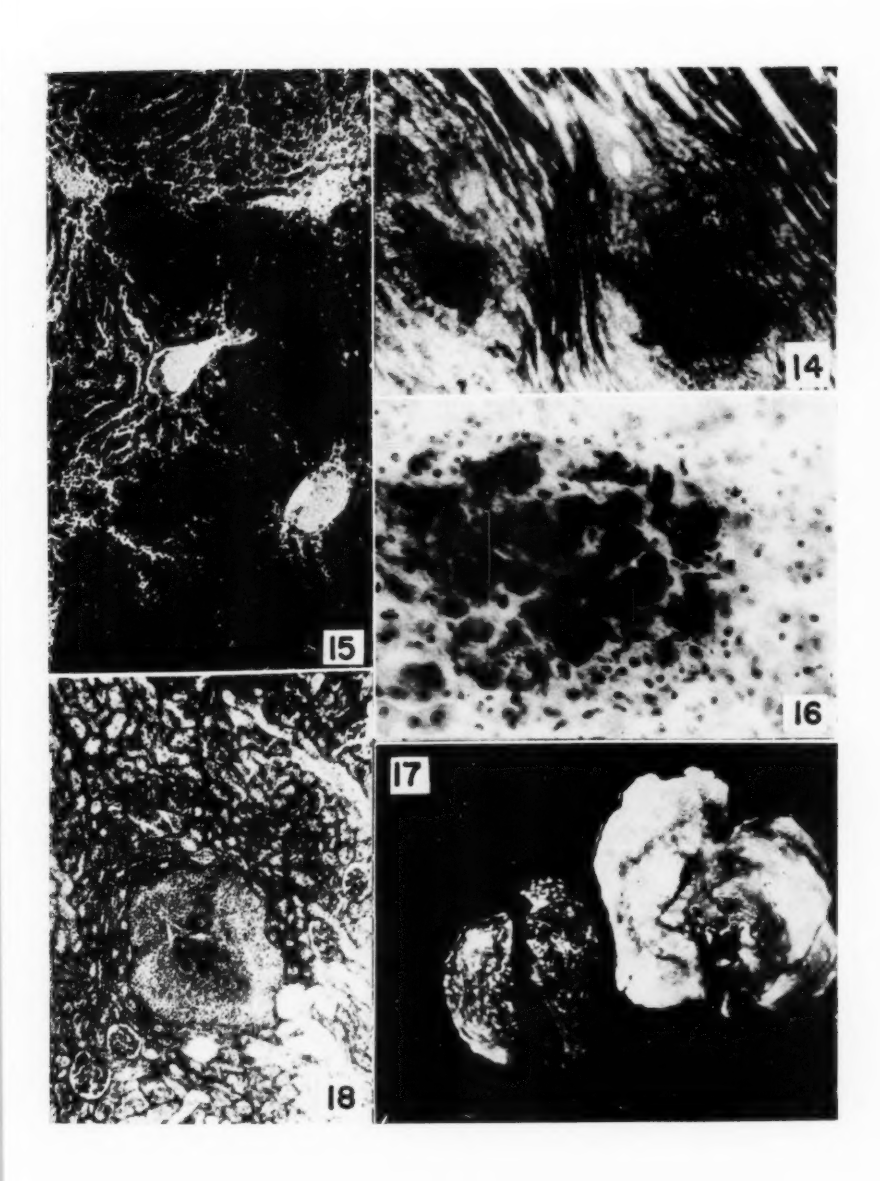

14
15
16
17
18

Fig. 19: *Riñón.* Detalle de la Fig. 18. (Carbonato de plata amoniacal en frío 400 X).

Fig. 20: *Riñón.* Microabsceso encontrado en la zona cortical del órgano; nótese periféricamente una cierta disposición radial que da la impresión de ser mazas actinomicósicas. (Hematox-eosina 400 X).

Fig. 21: *Pulmón.* Aspecto que presenta uno de los granos actinomicósicos con su fuerte reacción celular. (Hematox-eosina 400 X).

Fig. 22: *Pulmón.* Microabsceso con su parte central ocupada por un grano actinomicósico. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 X).

Fig. 23: *Pulmón.* Presencia de un microabsceso con un grano actinomicósico central y clara infiltración linfocitaria perialveolar. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 X).

Fig. 24: *Pulmón.* Aspecto de los filamentos de *N. brasiliensis.* Nótese algunos de mayor grosor, cortos y otros largos y ramificados. (Gram 900 X).

Fig. 25: *Pulmón.* Aspecto radiado de uno de los granos actinomicósicos observados. La parte central más obscura se presentó de color rojo intenso y el resto de color azul pálido. (Gram. 100 X).

Fig. 26: *Pulmón.* Grano actinomicósico. Obsérvese la posición radial de los filamentos micelianos. (Carbonato de plata amoniacal en frío 400 X).

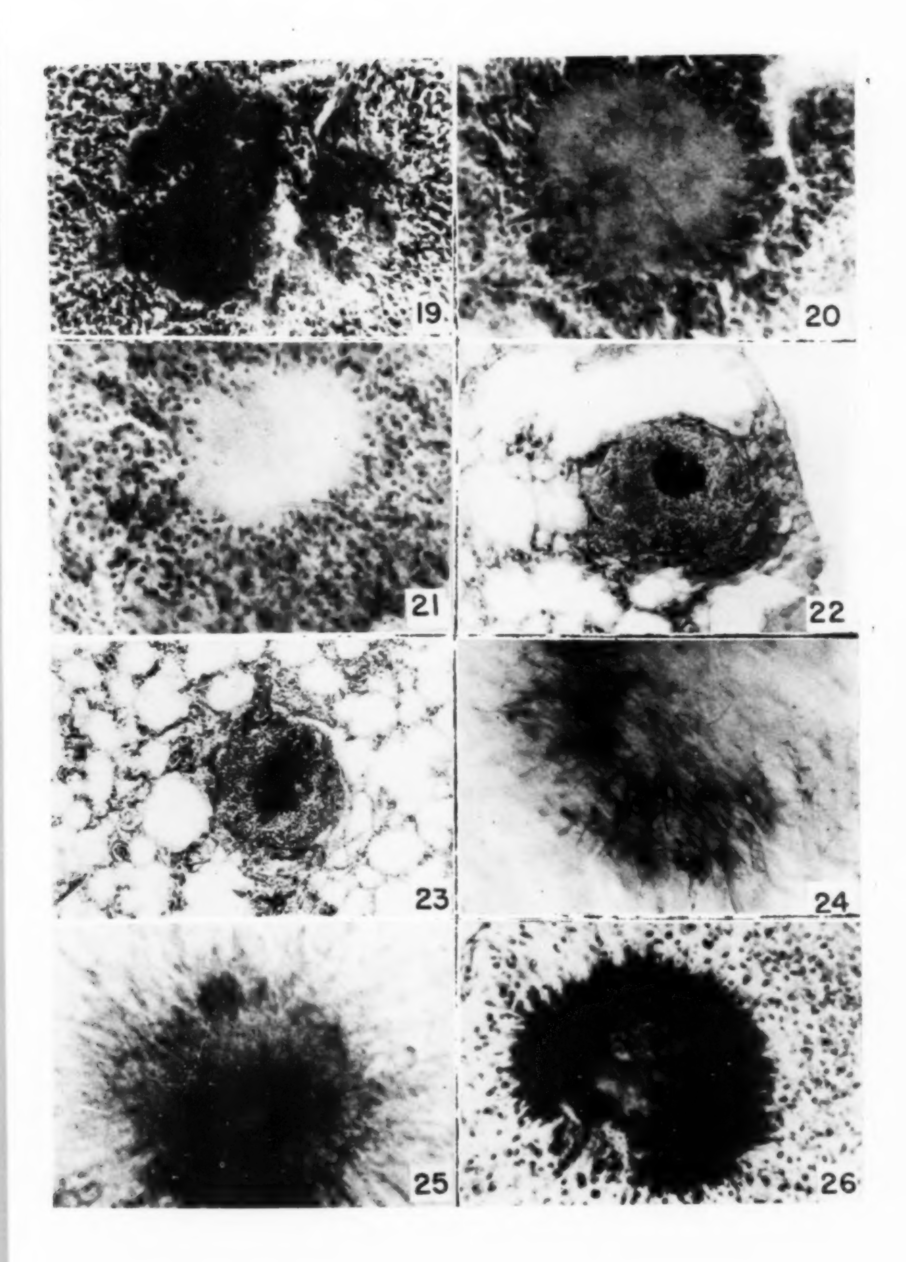

19
20
21
22
23
24
25
26

Fig. 27: *Pulmón*. Nótese la forma radiada del grano actinomicósico, además es evidente la reacción linfomonocitaria, histioide y proliferativa. (Carbonato de plata amoniacal en frío 250 X).

Fig. 28: *Corazón:* Rodeando el pequeño grano actinomicósico se observan elementos linfomocitarios, plasmacélulas, histiocitos. (Tricrómico de Masson 250 X).

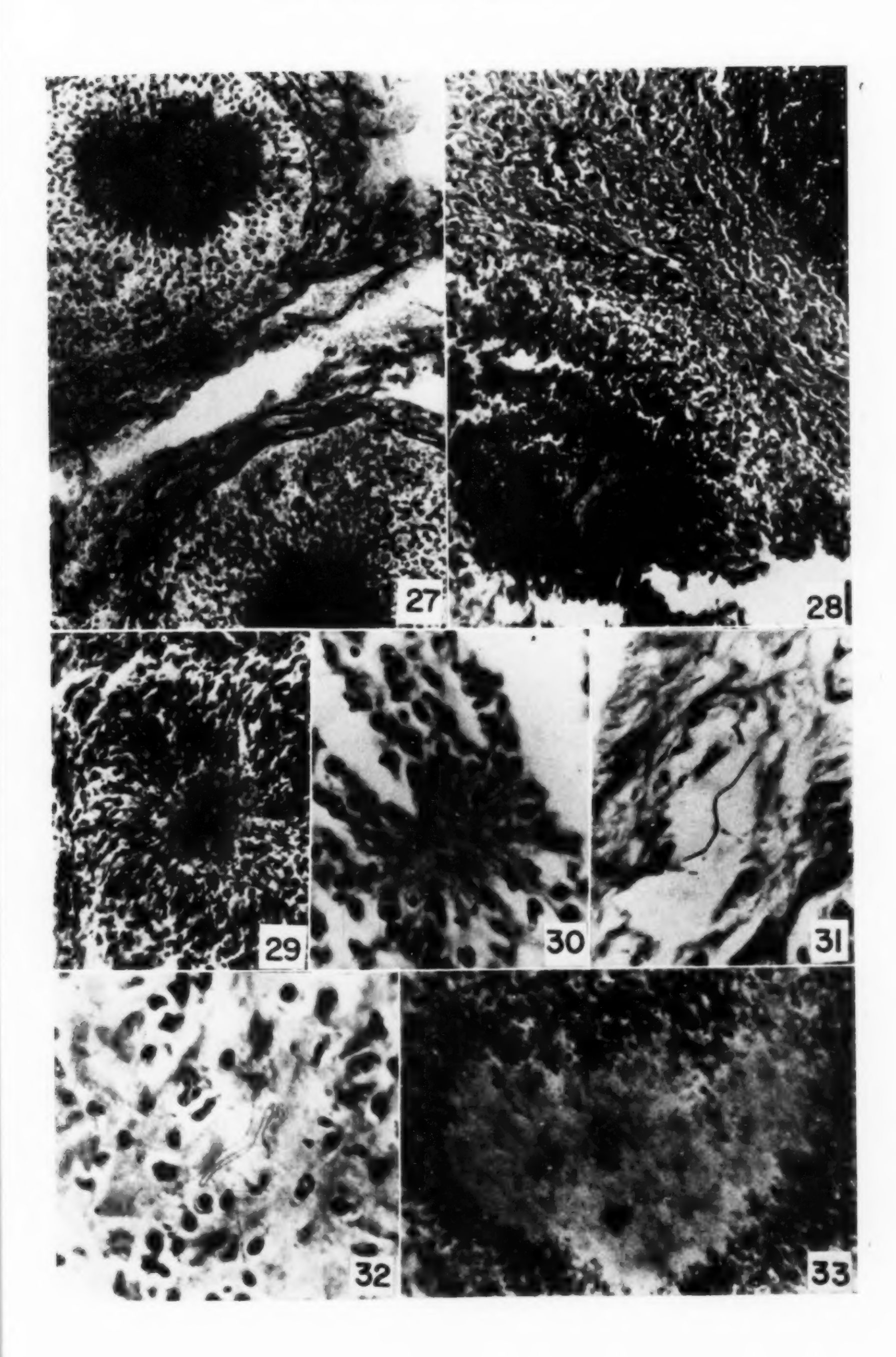
Fig. 29: *Hígado*. Grano actinomicósico con su parte central más obscura y filamentosa. Rodeando al grano encontramos los mismos elementos celulares ya mencionados. (Carbonato de plata amoniacal en frío 400 X).

Fig. 30: *Hígado*. Pequeño grano actinomicósico constituído en su mayoría por típicos filamentos micelianos. (Gram 900 X).

Fig. 31: *Hígado*. Filamento largo y sinuoso Gram positivo de *N. brasiliensis*. (Gram 900 X).

Fig. 32: *Hígado*. Tres filamentos granulosos Gram positivos de *N. brasiliensis*. (Gram 900 X).

Fig. 33: *Bazo*. Grano actinomicósico de gran tamaño, bordes irregulares, rodeado por una gran infiltración linfomonocitaria, células plasmáticas e histiocitos. (Hematox-eosina 400 X).


27
28
29
30
31
32
33

Rev. Biol. Trop. 3(1):79-94

Contribución al estudio de la caries dentaria en niños costarricenses*

por

Raymond Pauly S.**

(Recibido para su publicación el 1° de mayo de 1955)

Son bien conocidas de la profesión odontológica, el gran número de supuestas causas que en el pasado se le atribuyeron a la caries dentaria, y en las cuales no existieron bases suficientes para su comprobación, sino que se limitaron a simples suposiciones.

Hoy día es un hecho comprobado y aceptado, que el factor etiológico determinante reside en el azúcar. En conocimiento de ello, la enfermedad puede "no sólo ser controlada, sino prevenida" EASLICK (6) y aun más, "se puede predecir su futura aparición" JAY (11).

Un conocimiento adecuado del asunto, permite al odontólogo que se dedique a la práctica del niño, realizar en él una verdadera labor dentro del campo de la odontología preventiva. Después del congreso celebrado en Ann Arbor, Michigan, en 1947, la comisión encargada de reportar sobre las conclusiones obtenidas informó entre otras que: "como único factor etiológico en la producción de caries, debe considerarse la producción de ácido láctico en la cavidad bucal por la ingestión de carbohidratos, considerando, desde luego, una serie de condiciones para su mayor prevalencia en unos individuos que en otros, tales como composición, características morfológicas y posición del diente; la composición de la saliva (su pH), cantidad, viscosidad, elementos orgánicos e inorgánicos, elementos antibacterianos; la dieta del individuo, etc." (6) (7). Es conveniente hacer un breve resumen del papel del azúcar en la producción de caries. En ello debe considerarse el *Lactobacillus acidophilus* como el responsable directamente de la lesión, pero el azúcar como el factor etiológico determinante, ya que el primero es normalmente un saprófito de la cavidad

---

* Trabajo presentado al IV Congreso del Colegio Estomatológico Nacional de Cuba.

** Cátedra de Odontología Infantil y Preventiva de la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica.

bucal, y mientras su número no adquiera proporciones significantes (más de diez mil por centímetro cúbico de saliva), es incapaz de producir la lesión. Al ingerir un individuo determinada cantidad de azúcar (lo cual es muy variable de una persona a otra) actúa como un medio de cultivo para el lactobacilo, el cual actuando a su vez sobre el azúcar lo desdobla hasta ácido láctico que ataca y destruye el esmalte (10) (11).

MATERIAL Y METODO

La investigación realizada hasta la fecha se ha limitado a determinar la incidencia de caries en niños en relación con la cantidad de azúcar en los alimentos de mayor consumo del pueblo costarricense, para poder establecer cuáles son los más nocivos.

De los pacientes que suplieron las muestras de saliva, se anotó los siguientes datos:

1. El DMF[1], pero considerando fundamentalmente el número de caries presentes en ese momento.
2. Edad.
3. La hora de tomar la muestra y la hora de la última comida.
4. Su consumo de azúcar, considerando: desayuno, almuerzo, cena y comidas intermedias, con lo cual se pudo hacer la siguiente clasificación:

I Ocasional. Rara vez, en forma de golosinas, postres, u otra forma.

II Moderado. En poca cantidad y junto con las comidas, en bebidas, cereales y postres, etc.

III Frecuente. Con las comidas, en bebidas, cereales, postres, etc.

IV Excesivo. En cantidad abundante con las comidas y entre ellas, como exceso en las bebidas, abuso de confituras, refrescos, postres, golosinas, etc.

El diagnóstico bacteriológico de las caries dentarias, se basa en el hecho de que existe una estrecha correlación entre el número de caries, el consumo de azúcar y el recuento de lactobacilos (10) (11).

---

[1]) Por DMF se entiende el índice que expresa la experiencia acumulada de caries. D=decay; M=missing; F=filling. KLEIN, PALMER y KNUTSON en Pelton (15).

Para un diagnóstico correcto, es indispensable un buen conocimiento de las características del lactobacilo y de sus colonias (9) (14). El primero, es Grampositivo, pleomórfico y puede ser reconocido al microscopio bajo dos formas:

a) bajo la apariencia de bastoncitos cortos y rectos que cuando se encuentran en gran cantidad dan el aspecto de pequeños prismas.

b) un tipo transitorio, el cual tiende a presentarse en forma de herraduras con tendencia a constituir cadenas.

De mayor consideración es el buen conocimiento de las colonias ya que por el recuento de ellas se establecerá el diagnóstico. De igual modo, pueden distinguirse en la placa de cultivo dos tipos de colonia:

a) la colonia proveniente del primer tipo de lactobacilo mencionado, de forma circular, prominente, bordes regulares, de un color amarillo claro y brillo intenso.

b) la colonia con aspecto de "huevo frito" (10), derivada del segundo tipo de lactobacilos, plana, de color más amarillento y tamaño considerablemente menor que la otra.

A veces las colonias son difíciles de distinguir.

Como medio de cultivo para las muestras de saliva, se empleó la infusión de caldo de carne con dextrosa (pH 5) y tomate agar (pH 5), el cual se sustituyó posteriormente por el Rogossa o LBS para resolver el problema de la contaminación por la humedad que presentaba el primero. En todos los casos se usó el medio colorimétrico de Snyder, como control. Algunas muestras se cultivaron en leche peptonizada, pero sin resultados satisfactorios.

De cada procedimiento se hará una ligera descripción:

1. RECUENTO DE LACTOBACILOS ACIDÓFILOS

De mucha importancia es el pH 5 exacto de los medios de cultivo para el buen desarrollo de las colonias.

El procedimiento es el siguiente:

I En un recipiente estéril se recoge aproximadamente cinco centímetros cúbicos de saliva, estimulada por la masticación de un pedazo de parafina con cera de abejas.

II La muestra se desintegra en una agitadora mecánica por espacio de dos minutos.

III Con una pipeta graduada se extrae un centímetro cúbico de la muestra y se vierte en un tubo de ensayo conteniendo cuatro centímetros cúbicos de una infusión de caldo de carne con dextrosa, agitándose el tubo para mezclar ambos líquidos.

IV Con la pipeta se extrae un décimo de centímetro de la mezcla dejándola caer sobre la superficie del tomate agar contenido en una placa de Petri, esparciéndola con una varilla angulada de vidrio.

V El cultivo se incuba en una estufa a 37,5°C. de temperatura, por espacio de cuatro días, para permitir el desarrollo de las colonias.

VI El recuento se hace por medio del contador de Frost. El promedio de los números de colonias en tres o cuatro cuadros multiplicado por 60 da el número total de colonias contenidas en la placa, y la multiplicación de dicho total por 50 equivale al número de lactobacilos por centímetro cúbico de saliva. Se considera positivos recuentos mayores de 10.000 lactobacilos por cc.

El tomate agar como medio de cultivo presenta sin embargo dos inconvenientes (14):

a) el desarrollo de colonias de cocos y levaduras, con las cuales habrá que hacer un diagnóstico diferencial.

b) la fácil alteración por la humedad, principalmente en los trópicos.

Dichosamente ambos problemas han sido subsanados con la introducción de un nuevo medio, el Rogossa o LBS, el cual es específico para el desarrollo de lactobacilos acidófilos.

2. Método colorimétrico de Snyder

El diagnóstico por este método (5) (10) se basa en reacciones colorimétricas por medio de un indicador, el bacto bromo cresol verde. El medio, coagulado en un tubo de ensayo, se funde y a 40° C. se le incorporan 0,10 centímetros cúbicos de saliva y se incuba a una temperatura de 37,5° C. por espacio de cuatro días. El color original del medio es verde y para determinar la susceptibilidad o inmunidad del individuo a las caries, de acuerdo con el desarrollo de lactobacilos en su boca, se hará el diagnóstico en la siguiente base:

a) las muestras con alto contenido de lactobacilos, producen cambios marcados de color en 24 horas.

b) los recuentos moderados producen cambios de color en 48 horas.

c) los bajos en 72 horas.

d) con los negativos no se producen cambios en 96 horas.

Entre este método y el recuento de lactobacilos, ha sido encontrado un alto grado de correlación, aun cuando el primero presenta el inconveniente de su falta de especificidad, ya que para someter un paciente a una dieta, se

requiere el informe del número de lactobacilos por centímetro cúbico de saliva (10). Puede resultar ventajoso en estudios de salud pública dental, cuando se pretende determinar la susceptibilidad o inmunidad a caries de un número crecido de niños, por su costo más reducido, y por no requerir el empleo de laboratoristas especializados en recuentos (13).

RESULTADOS

De un total de 133 muestras de saliva, 26 se perdieron por contaminación de humedad. Las 107 restantes, clasificadas según el consumo de azúcar en las 4 categorías mencionadas, dieron los resultados siguientes:

I *Consumo Ocasional* (9 casos)

Caries	Lactobacilos	Caries	Lactobacilos
0	1.897	2	22.000
1	4.331	3	18.400
1	3.132	3	21.333
2	11.343	4	29.841
		8	3.000

II *Consumo moderado* (35 casos)

Caries	Lactobacilos	Caries	Lactobacilos
0	39.400	8	36.000
1	37.200	8	44.533
1	43.300	8	68.000
2	37.612	8	83.400
2	41.200	8	91.000
4	49.700	9	81.732
4	63.640	9	93.000
4	78.600	10	62.400
4	80.000	10	81.435
5	41.312	10	98.736
5	43.200	11	81.900
5	53.100	11	96.000
6	47.900	11	97.400
6	53.325	11	113.000

6	64.700	11	117.800
7	73.000	12	98.000
7	60.400	15	100.300
		17	98.000

III *Consumo frecuente* (46 casos)

Caries	Lactobacilos	Caries	Lactobacilos
6	173.000	14	200.000
6	173.200	14	274.400
9	235.500	14	297.312
10	180.000	15	167.300
11	158.000	15	274.600
11	160.000	15	300.000
11	160.423	15	300.000
11	171.000	15	300.024
11	183.000	16	173.000
11	186.961	16	196.000
11	200.066	16	263.000
12	153.000	17	183.424
12	160.000	17	200.000
12	163.431	17	200.636
12	164.621	17	239.400
12	172.000	17	284.521
12	280.000	17	300.000
12	500.000	18	200.000
13	161.430	18	300.691
13	193.000	21	400.101
13	500.000	24	162.700
14	171.400	26	400.173
14	187.723	36	385.000

IV *Consumo excesivo* (17 casos)

Caries	Lactobacilos	Caries	Lactobacilos
9	1.000.000	19	984.700
12	1.200.000	19	1.730.000
14	1.325.300	20	874.800

14	2.645.318	20	900.412
16	1.000.000	21	700.000
18	594.000	26	1.635.224
18	1.000.000	27	1.235.600
18	1.100.000	31	2.000.000
		33	1.787.400

El gráfico número 1 muestra la distribución de los casos estudiados en relación con la categoría de consumo de azúcar, el número de caries, y el recuento de lactobacilos, indicado este último en una escala logarítmica; en él se ha indicado, mediante líneas verticales, los límites aproximados de los grupos (zonas I, II, III, IV).

DISCUSION

En el gráfico 1 se puede observar que en 82 casos (76,6%), el número de caries muestra, dentro de ciertos límites, una relación con el consumo de azúcar y con el recuento de lactobacilos. Estos casos están comprendidos en la zona sombreada A, en la que se incluyen los 3 casos con recuentos muy bajos. Los casos restantes muestran, o un número excesivo de caries para el recuento o para el consumo indicado (8,4%), o bien un número muy reducido de caries en relación con uno y otro dato. Considerando cada grupo de consumo de azúcar por separado, encontramos la relación entre las tres situaciones —las de número de caries correspondiente a la zona A, excesivo, e inferior— que se indica en el gráfico 2. En cada categoría, la distribución sugiere la que daría una muestra al azar de los niños sometidos al tipo de alimentación correspondiente. El grupo principal, pues, representa el tipo predominante en que, como se ha dicho, la ingestión de azúcar es el factor determinante de las caries.

Los casos en que el número de caries es muy reducido en relación al recuento de lactobacilos corresponden posiblemente a aquella parte de la población en la que existe, según se ha sugerido, una inmunidad relativa con carácter hereditario ya sea por no permitir un fácil desarrollo de los lactobacilos, o bien por no ofrecerles un medio adecuado para actuar. La condición determinante de esta situación se ha supuesto que resida en la saliva, en su pH, rápida actuación de sustancias "tampon" (reguladoras), en la viscosidad, elementos antibacterianos, etc. Puede suponerse de igual modo que, aun cuando hubiera un recuento alto a la hora de tomar la muestra, las lactobacilos fueran neutralizados o eliminados en un lapso de tiempo relativamente corto por las mismas condiciones especificadas de la saliva.

Los casos en que el número de caries es excesivo (y hay que hacer notar que es excesivo en relación con el recuento de lactobacilos, ya que las categorías de ingestión de azúcar no son más que aproximadas, y dependen de los informes

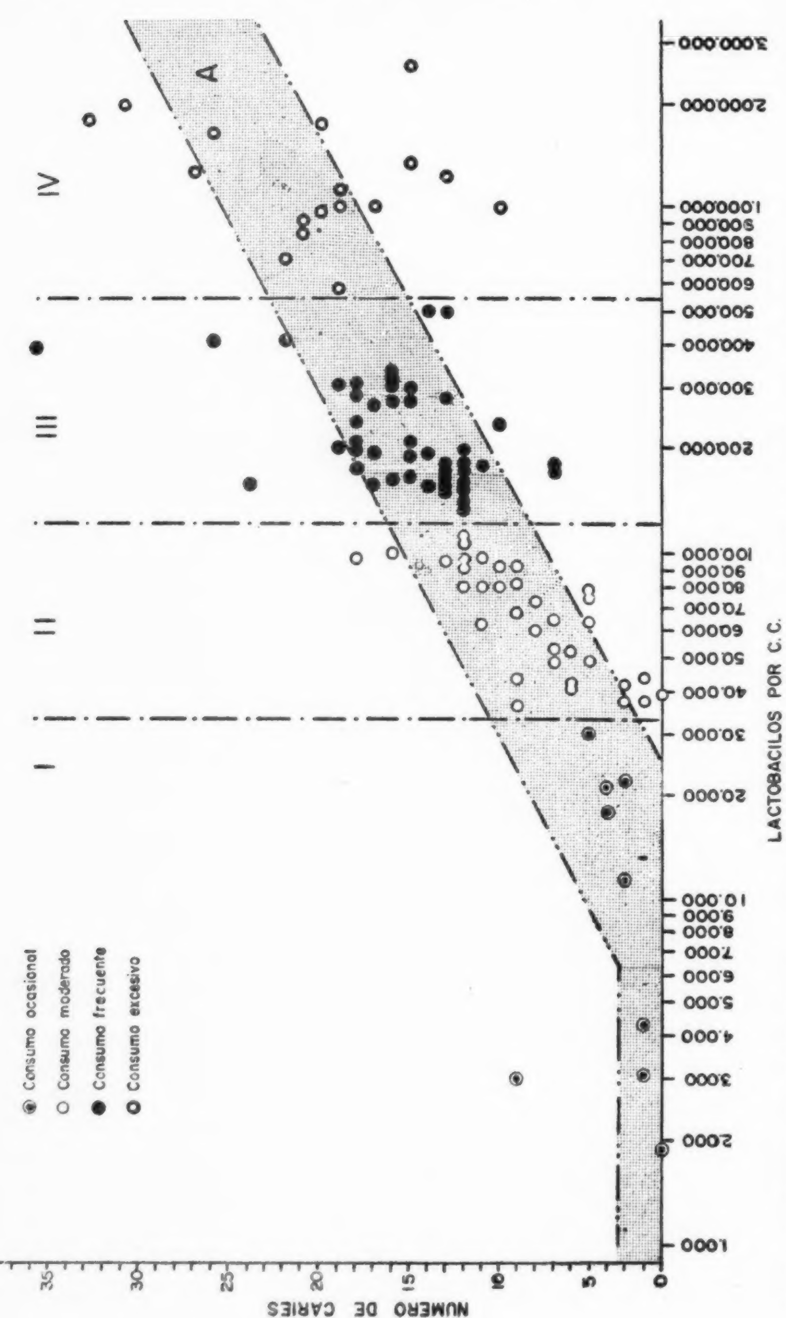


Gráfico 1. Diagrama de distribución que muestra la relación entre el número de caries, el tipo de consumo de azúcar y el recuento de lactobacilos.

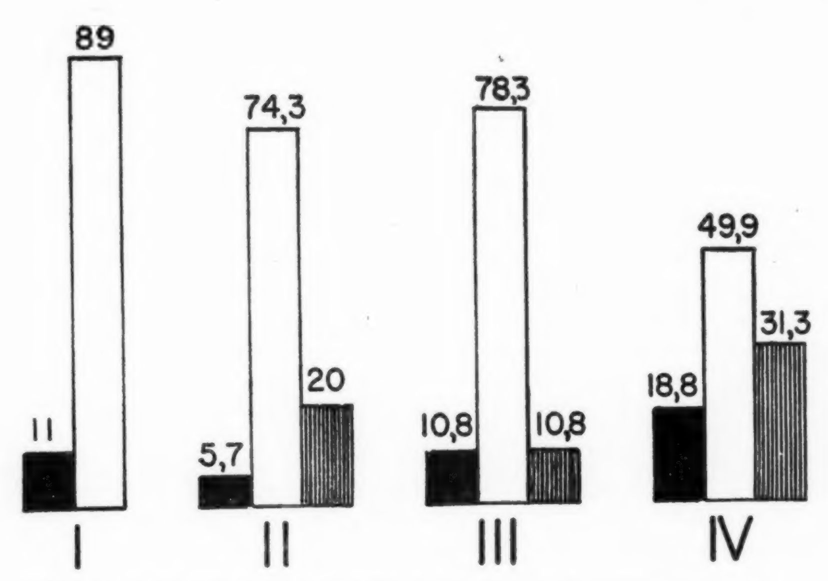


Gráfico 2. Distribución de los casos dentro de cada categoría de consumo de azúcar. I, consumo ocasional; II, consumo moderado; III, consumo frecuente; IV, consumo excesivo.
Barras blancas, casos comprendidos en la Zona A del Gráfico 1.
Barras negras, casos con caries en proporción menor a los de la Zona A.

dados por los pacientes mismos o por sus acompañantes, y no de una dieta controlada cuantitativamente) plantean una serie de problemas en cuanto al origen de la susceptibilidad más alta que presentan.

Debe considerarse que la excesiva susceptibilidad no tiene carácter hereditario, sino que está directamente relacionada con el consumo de azúcar (cuando la saliva carece de las cualidades mencionadas), con la calcificación y morfología de la pieza dentaria, posición en el arco, etc.

En la mayoría de los casos, el recuento de lactobacilos y la clasificación según el consumo de azúcar dieron datos paralelos a los obtenidos con el método colorimétrico de Snyder: los casos del grupo I dieron resultado negativo, o positivo en 96 horas; los del grupo II, positivo en 72 horas; los del grupo III, positivo en 48 horas, y los del grupo IV en 24 horas. En algunos casos hubo discrepancias entre ambos resultados, lo que puede interpretarse como debido en primer lugar, a la imposibilidad de establecer límites exactos o aún aproximados; en segundo lugar, a una mala información del paciente sobre su dieta; y finalmente, a equivocaciones en los recuentos, ya que se pudo apreciar acción de bacterias cromógenas en los cultivos, provocando la confusión de algunas colonias de cocos con las de lactobacilos.

En sólo dos niños, de cuatro y cinco años respectivamente, no se encontraron caries. En uno, el recuento lo justifica —1.897 bacilos por cc.— y bien puede tratarse de una inmunidad relativa, o bien de un consumo mínimo de azúcar. El

segundo (39.400 lactobacilos por cc.) debió haber sido señalado para examen en fecha posterior, pues es de suponer, de acuerdo con la opinión de JAY (10), que el recuento indica una futura aparición de caries. Por otra parte, debe considerarse que fue sometido a examen clínico y no radiográfico, y bien pudiera haber ya inicios de caries proximales. Es, pues, un caso dudoso.

PROFILAXIS

La restricción de carbohidratos en la dieta y la incorporación del fluor al agua de consumo o su aplicación tópica a las superficies de los dientes, son las únicas medidas de valor reconocido hasta el presente en la prevención y control de caries (4) (6).

El control de azúcar, se refiere en especial a los monosacáridos y disacáridos (8), ya que los polisacáridos, en la gran mayoría de los casos, son menos susceptibles de sufrir su completa transformación en ácido láctico en la cavidad bucal y no se difunden al través de las placas bacterianas que en las superficies de los dientes impiden que el ácido láctico sea diluído por la saliva (9). Los polisacáridos, además, proporcionan con su transformación final en glicógeno en el organismo, la misma energía que los primeros. Por consiguiente, los monosacáridos y los disacáridos pueden ser eliminados en forma total de la dieta del niño, sin perjuicio de su salud y con el beneficio de mantenerlo libre de caries.

Los procedimientos para el control de estos azúcares son varios, de los cuales cabe mencionar:

a) Los tratamientos a base de dietas seleccionadas, planeadas por JAY *et al.* (1) (10) (12), pero que fundamentalmente requieren la ayuda de laboratorios bacteriológicos especializados, así como el conocimiento de métodos muy cuidadosos para indagar sobre la dieta del niño, a efecto de lograr la eliminación de todos los azúcares bajos que esté consumiendo. Debe de recurrirse de igual modo, al uso de un manual práctico, donde además de encontrarse especificadas las dietas más convenientes para cada caso, posee tablas que permiten determinar la relación entre la edad y el peso del niño, y de acuerdo con ello, sus requerimientos diarios en calorías. El tratamiento está indicado en aquellos casos en que el recuento de lactobacilos acidófilos sea superior a 10.000 por centímetro cúbico de saliva, y está dividido en tres etapas de dos semanas cada una, del siguiente modo:

Primera etapa. Incluye una dieta completamente exenta de azúcares, así como de almidones y harinas (papas, pan, etc.). Contiene aproximadamente unos cien gramos de carbohidratos (generalmente bajo la forma de arroz), junto con una serie de alimentos adecuados para la edad y actividad del paciente, que *a grosso modo* son: leche, vegetales, huevos, carnes, mantequilla o margarina, en diferentes proporciones según las condiciones especificadas. Al finalizar la segunda semana, se hace un nuevo recuento, y si existe una reducción de un ochenta y cinco por ciento, en relación con el primero, el niño podrá pasar a su segunda etapa. En caso contrario, se le mantendrá por otras dos semanas en la misma dieta.

Segunda etapa. A los alimentos seleccionados para la primera etapa, se

les incorpora el pan, en cantidad que no exceda de seis tajadas al día, así como harinas como las patatas, cuya cantidad se deja al gusto del paciente. No se permiten las frutas ni alimentos conteniendo azúcares. Si al final de este período el recuento se mantiene bajo, el niño podrá pasar a su tercera etapa.

Tercera etapa. Difiere de la anterior, en que se permite el uso del azúcar, en cualquier forma, una vez al día y junto con una de las comidas, pero de ningún modo entre ellas. Es permisible la ingestión de frutas. Si al finalizar esta etapa, el recuento es bajo, no habrá más restricción de azúcares, pero con la precaución de advertirle al niño que evite lo más posible su consumo, y del todo si es posible.

Esta última medida se basa en el hecho, de que el individuo que presenta recuentos altos de lactobacilos, sin caries presentes en ese momento, tarda aproximadamente un período de seis meses a un año en desarrollarlas. Por lo tanto, al paciente sometido a este tratamiento, se le harán controles posteriores de su saliva cada seis meses, y si el caso lo requiere, se le aplicarán de nuevo las dietas.

b) El procedimiento anterior, aun cuando sea efectivo en un alto porcentaje, presenta una serie de inconvenientes, entre ellos, como ya se dijo, el de requerir la ayuda de laboratorios especializados. Por otro lado, no puede aplicarse por entero a poblaciones o grupos considerables de niños, y aun en la práctica privada, puede aplicarse sólo en casos muy bien seleccionados (13). En su sustitución, debe recurrirse a otros procedimientos, como los de recomendar, tanto en la práctica privada como en programas de educación dental, dietas que, a la vez que balanceadas, estén exentas de azúcares. Para el caso se pueden recomendar los alimentos clasificados en "siete grupos básicos", que gozan de la aceptación del Consejo de Alimentos y Nutrición de la Asociación Médica Americana. Fundamentalmente son los siguientes:

I. Vegetales verdes y amarillos (lechugas, arvejas, habichuelas, espinacas zanahorias, etc.).
II. Frutas cítricas, tomates y otros vegetales.
III. Patatas, otras frutas y vegetales.
IV. Leche y sus derivados.
V. Carnes y huevos.
VI. Pan, harinas y cereales.
VII. Mantequilla y margarina.

Como complemento a estas recomendaciones, deberá condenarse el uso del azúcar, especificando su abuso en las bebidas (café, té, etc.), confituras, refrescos gaseosos, gomas de mascar, reposterías, etc.

De toda suerte, la eliminación total del azúcar en poblaciones enteras, es un problema de gran magnitud, ya sea por negligencia, incredulidad o condición económica de la gente. Pero sí es deber imperativo de la profesión odontológica y de las autoridades sanitarias y educacionales de cualquier país, hacer ver a la

gente estos hechos, por medio de una intensa propaganda. Aún así, habrá un consumo considerable, por lo cual las investigaciones deberán encauzarse a la composición de los alimentos de determinado país, a efecto de establecer cuales de ellos, por su contenido de azúcar, son más nocivos y tomar las medidas del caso (2) (3).

Una dieta exenta de azúcares, evitará la aparición de caries, y al perseguir este fin el odontólogo, logrará uno de los verdaderos propósitos en la práctica del niño.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Las observaciones y conclusiones obtenidas en esta pequeña investigación pueden clasificarse en dos grupos, de acuerdo con la aplicación que puedan tener en el laboratorio bacteriológico o en la práctica profesional.

Primer grupo:

1. Para el diagnóstico bacteriológico de la caries dentaria es indispensable un buen conocimiento del aspecto microscópico del lactobacilo acidófilo, y sobre todo, de sus colonias.

2. Los métodos de laboratorio más usuales son: el recuento de lactobacilos en una infusión de caldo de carne con dextrosa (pH 5) y tomate agar (pH 5), y el medio colorimétrico de Snyder.

3. En los países tropicales, el tomate agar no da resultados satisfactorios por su fácil contaminación por la humedad.

4. El Rogossa, o LBS, es del todo satisfactorio, tanto por resolver el problema anterior, como por facilitar en alto grado el recuento.

5. El medio colorimétrico de Snyder, además de ser recomendable para determinar la susceptibilidad a caries del paciente en el consultorio, es un gran auxiliar en el laboratorio como comprobante del recuento.

6. Los cultivos en leche peptonizada, con los cuales se trató de resolver en un principio el problema de la contaminación, indican que no es un medio recomendable, pues aún cuando permite un buen desarrollo de las colonias, los recuentos no guardan relación con los otros medios.

Segundo grupo:

1. Al efectuar el presente estudio en la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica, se estableció una serie de cuatro categorías según el consumo de azúcar: I, ocasional; II, moderado; III, frecuente; IV, excesivo.

2. Los resultados obtenidos dan firme apoyo al hecho comprobado de que "el factor etiológico determinante de la caries dentaria reside en el azúcar".

3. El estudio de 107 muestras, si bien no permite determinar qué número de caries produce una cantidad dada de azúcar, sí permite reconocer en una mayoría de los casos cierta relación entre el recuento de lactobacilos, el consumo de azúcar, y el número de caries; mientras que en un pequeño porcentaje de los casos se observa, o bien una susceptibilidad exagerada a la caries, o bien una susceptibilidad muy reducida.

4. Estas excepciones de la tendencia general se consideran debidas a un número de factores, entre los cuales son los más importantes:

a) La inmunidad que presentan ciertos individuos, que aunque consuman azúcar no desarrollan caries. Se sabe que la condición reside principalmente en la saliva.

b) La edad, pues por lo general, después de los veinte años ha pasado la época susceptible.

c) La hora de tomar muestras de la saliva, ya que el recuento es más elevado cuando se hace inmediatamente después de las comidas.

5. En dos casos no se encontró caries. En uno, el recuento muy bajo de lactobacilos lo justifica, y puede corresponder a un consumo muy bajo de azúcar, o a una inmunidad natural. En el otro, el recuento alto de lactobacilos permite suponer que en el futuro se desarrollarán caries.

6. Es más perjudicial el consumo de azúcar entre las comidas que junto con ellas.

7. Los monosacáridos y disacáridos son los que determinan las caries, aunque en pacientes muy susceptibles hay cierta acción de los polisacáridos.

8. El índice de caries (DMF) es considerablemente alto en los niños de Costa Rica. —8 entre los 3 y 6 ; 14 entre los 7 y los 10 años; y 20 entre los 11 y los 16 años— lo cual amerita una cuidadosa investigación sobre el contenido de azúcares en su alimentación rutinaria, así como la resolución del problema del consumo constante de golosinas.

9. Es obligación imperativa, tanto del odontólogo que se dedique al niño como del que atiende a la práctica general, la divulgación de estos hechos, para el logro de un propósito en un ciento por ciento humanitario: el control y la prevención de la caries dentaria.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A preliminary study of dental caries among children of San José, Costa Rica, is presented, based on present knowledge of the rôle of sugar in caries, and of the importance of its bacteriological diagnosis. Current methods for the latter are discussed, stressing the need for proper identification of *Lactobacillus acidophilus* colonies.

Dextrose - broth and tomato-agar (pH 5) cultures, the most frequent methods for *Lactobacillus* counts, are not recommended for use in humid tropical regions; tomato-agar in particular is highly susceptible to contamination. Rogossa, or LBS, medium, on the other hand, proved satisfactory.

Snyder's colorimetric method is recommended for determination at the clinic of the patient's susceptibility to caries, and as an auxilliary method in *Lactobacillus* counts.

Cultures in peptonized milk are not recommended because of results disagreeing with those obtained by other methods.

Cases studied were classified in four general categories according to the usual amount of sugar in the diet:

I—Occasional: scanty, taken with meals as desserts, pastries, etc.

II—Moderate: taken with meals, in beverages, cereals, desserts, etc.

III—Frequent: taken with meals, in beverages, cereals, desserts, etc., and moderately between meals in ice cream, pastries, soft drinks, etc.

IV—Excessive: taken abundantly with meals and between meals, in excess in beverages, candy, soft drinks, pastries, etc.

From the study of 107 cases, the following conclusions are derived:

1. The results support entirely the thesis that the etiologic factor in dental caries is sugar intake.

2. While the comparison of cases does not allow a statement that a given sugar intake results in a particular number of caries, in the majority of cases a certain general relation is seen to exist between the usual amount of sugar in the diet, the *Lactobacillus* count, and the number of cavities (Graph 1). A small number of cases were found in which the number of caries was either very high, or else very low, for the *Lactobacillus* count and the sugar intake reported (Graphs 1 and 2).

3. These deviations from the general trend are explained as the effect of a variety of factors:

a) a certain immunity or resistance to caries exhibited by a number of individuals who develop no caries, or very few, even when sugar is included in the diet. The protective factor is known to be present in saliva, although the calcification and position of the teeth may also be important.

b) Age, as the susceptible period is over shortly after twenty years.

c) The time of taking the samples of saliva, as the counts are higher immediately after meals.

4. Two cases were found with no cavities. In one, an extremely low *Lactobacillus* count appeared to be one of the factors, and may correspond to an extremely low sugar intake, or else to a high natural resistance. In the other, the high *Lactobacillus* count justified the assumption that caries would develop in the near future.

5. The intake of sugar between meals appears to be more damaging than with meals.

6. Monosaccharides and disaccharides are the usual causative factors of caries, although in highly susceptible individuals there is also a certain action of polysaccharides.

7. The DMF index is considerably high for Costa Rican children - 8 between 3 and 6 years; 14 between 7 and 10 years; and 20 between 11 and 16 years - which stresses the need for investigation of sugar content in their usual diet, and for some solution of the problem of constant consumption of candy and pastry. The need for public education of these points is emphasized.

BIBLIOGRAFIA

1. BEEUWKES, A. M.

   1953. Comunicación personal.

2. BIBBY, B. G.

   1951. Evaluation of caries- producing potentialities of various foodstuffs. *J. Amer. dent. Ass.* 42(5):491-509.

3. BIBBY, B. G.

   1953. Comunicación personal.

4. BRAUER, J. C. *et al.*

   1952. *Dentistry for children*, 3ª Ed., XII + 454 pp. Blackiston, New York.

5. DIFCO MANUAL

   1953. 9ª Ed., 350pp. Difco Laboratories. Detroit.

6. EASLICK, K. A.

   1948. *Dental caries: mechanism and present central technics*. 234 pp. Mosby. Ed. St. Louis.

7. EASLICK, K. A.

   1953. Comunicación personal.

8. EASLICK, K. A.

1953. Sugar and dental caries: the effect on the teeth of sweetened beverages and other sugar-containing substances. *J. Amer. dent. Ass.* 47(10):387-415.

9. HADLEY, F. P., R. W. BAUNTING Y E. A. DELVES

1930. Recognition of *Bacillus acidophilus* associated with dental caries: a preliminary report. *J. Amer. dent. Ass.* 17(11):2041-58.

10. JAY P.

1949. Laboratory tests for caries activity, and their applications. p. 110-35 (En PELTON (15).

11. JAY, P.

1953. Comunicación personal.

12. JAY, P. *et al.*

1951. *Dietary program for the control of dental caries.* 39 pp. Overbeck. Ed. Ann Arbor.

13. PAULY, R.

1953. *Caries dentaria: diagnóstico bacteriológico y dietas para contrarrestar su incidencia.* Conferencia dictada en la Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica.

14. PAULY, R. Y M. A. UMAÑA

1954. *Informe a la Facultad de Odontología sobre investigaciones de caries dentaria.* Universidad de Costa Rica.

15. PELTON, W. J. Y J. M. WISAN

1949. *Dentistry in Public Health.* XI + 363 pp. Saunders, Philadelphia., Pa.

Rev. Biol. Trop. 3(1):95-101

Un caso de isoinmunización materna por el antígeno c (hr')

por

Rodrigo Loría* y J. Fonseca B.**

(Recibido para su publicación el 25 de julio de 1955)

En diciembre de 1954 se ha presentado en la sección de pediatría del Hospital San Juan de Dios un caso de isoinmunización materna por el antígeno c (hr'). Por ser éste el primero que se presenta en nuestro ambiente y por la importancia que los fenómenos inmuno-hematológicos adquieren cada día en el esclarecimiento de una serie de procesos patológicos hemos considerado oportuno presentar el caso clínico.

LEVINE (cit. en PICKLES (6)) en 1941 describió por primera vez el anticuerpo anti-c (anti-hr'). El antígeno c parece ser responsable de muy pocos casos de inmunización. POTTER (cit. en PICKLES (6)) y PICKLES (6) sólo encontraron un caso en cada una de sus series de 122 y 120 madres inmunizadas. LEVINE, VOGEL y ROSENFIELD (4) indican que es una inmunización que se presenta con baja incidencia pero no dan cifras exactas.

DATOS CLINICOS DE LA MADRE

Paciente C. D. G. de 32 años, procedente de Escazú, de raza blanca, casada.

Antecedentes hereditarios y familiares:

Tiene diez hermanos, su madre falleció. Su esposo es sano.

* Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

** Laboratorio Bacteriológico del Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

Antecedentes obstétricos:

Primer embarazo a término: niño vivo.

Segundo embarazo a término: niño vivo.

Tercer embarazo 4 meses: aborto.

Cuarto embarazo: aborto (no se precisa la duración).

Quinto embarazo 3 meses: aborto.

Sexto embarazo a término: gemelos vivos. Por primera vez se practicó tranfusión con motivo de ese parto. Se utilizó sangre sin clasificar por Rh.

Sétimo embarazo a término: gemelos prematuros vivos.

Octavo embarazo 8 meses y medio: se ve alterado por intensa metrorragia, practicándose entonces cesárea transperitoneal y confirmándose el diagnóstico de placenta previa central. Niño vivo con enfermedad hemolítica del recién nacido. Con motivo de la cesárea se le aplicó transfusión a la madre.

No hay datos sobre la causa de los abortos. Reacciones serológicas por sífilis negativas. En la historia clínica no existen otros datos de interés para este estudio.

HISTORIA CLINICA DEL NIÑO

Paciente I. R. D., varón, de raza blanca, nació el 5 de diciembre de 1954.

Examen físico del niño:

El niño inició su respiración en forma normal, tuvo un peso de 3.010 gm. A las pocas horas de nacido se inició ictericia marcada acompañada de palidez; estas características se apreciaban claramente en las conjuntivas oculares y palpebrales. El niño presentaba además la boca seca; los tonos cardíacos y la respiración estaban normales.

Hígado palpable a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, consistencia sensiblemente normal; el bazo no está aumentado.

El examen neurológico del niño indica excitabilidad marcada, hiperreflexia y signo de Moro muy exaltado.

No tuvo edema.

Examen de laboratorio:

Practicada la prueba de Coombs al niño, dio un resultado *positivo.*

El análisis antigénico comparativo de los eritrocitos de la madre y del niño están expuestos en el cuadro 1.

Se observa entonces que el embarazo de la madre fue homoespecífico para antígenos de los sistemas ABO, MN, Rh y heteroespecífico para antígeno Hr.

El genotipo Rh-Hr de madre e hijo está consignado en el cuadro 2:

CUADRO 1

Determinación de antígenos sanguíneos en madre e hijo

Suero anti	Eritrocitos de la madre. Reacción:	Eritrocitos del niño. Reacción:
D (Rh_0)	Positiva	Positiva
C (rh')	Positiva	Positiva
E (rh'')	Negativa	Negativa
c (hr')	*Negativa*	*Positiva*
e (hr'')	Positiva	Positiva
A	Negativa	Negativa
B	Negativa	Negativa
M	Negativa	Negativa
N	Positiva	Positiva

CUADRO 2

Genotipo Rh-Hr en madre e hijo

	Genotipos Presuntivos	Incidencia*	Genotipo aceptado	Error
Madre	DCe/DCe(R^1R^1)	16,9	DCe/DCe	1:14
	DCe/dCe(R^1r')	1,2		
Hijo	DCe/dce(R^1r)	30,1	DCe/dce	1:11
	DCe/Dce(R^1R^0)	2,7		
	Dce/dCe(R^0r')	0,1		

* Datos obtenidos en población blanca de Estados Unidos (LEVINE y cols. (4))

Los antígenos del niño que podrían haber originado la isoinmunización materna son, teóricamente, el *c*(hr') y el d(Hr_0).

Para la investigación de anticuerpos anti-Hr en la madre, se dispuso de siete sangres O de diversa constitución antigénica Rh-Hr. Los resultados obtenidos figuran el cuadro 3.

CUADRO 3

Anticuerpos maternos

Muestra Nº	Eritrocitos utilizados; antígenos presentes	Suero materno prueba de Coombs indirecta	Suero materno anticuerpos completos (aglutininas salinas)
1	DCe/cE	Positiva hasta dil. 1/64	Negativo
2	DCe/cE	Positiva hasta dil. 1/64	Negativo
3	dce/dce	Positiva hasta dil. 1/128	Negativo
4	dce/dce	Positiva hasta dil. 1/128	Negativo
5	DCe/Ce	Negativa	Negativo
6	DCe/Ce	Negativa	Negativo
7	DCe/Ce	Negativa	Negativo

Del análisis del cuadro 3 se puede establecer el tipo de isoinmunización de que se trata.

Vemos que cuando el suero de la madre se hace actuar contra eritrocitos que no lleven el antígeno c(hr') la prueba de Coombs indirecta resulta negativa (muestras 5, 6 y 7) y por el contrario si lo contiene ésta es positiva. Ahora bien, cuantitativamente este suero se comporta de diferente manera según el tipo de eritrocitos que se utilice. Con eritrocitos que tienen una "unidad antigénica" c(hr'), (muestras 1 y 2) la prueba de Coombs indirecta es positiva hasta la dilución 1/64. Si contienen dos "unidades antigénicas" c(hr') (además dos d(Hr_0)) esta prueba es positiva hasta la dilución 1/128. (muestras 3 y 4).

Al comportamiento de este suero se le pueden dar dos interpretaciones: primero, que con estos anticuerpos anti-c(hr'), estén presentes además anticuerpos incompletos contra antígenos o variedades del sistema Hr u otros antígenos de sistemas no analizados en los eritrocitos que utilizamos. Tales anticuerpos diferentes a los anti-c(hr'), estarían presentes en una concentración mayor a éstos, lo que explicaría el aumento que se observa en el título de la prueba de Coombs indirecta (muestra 3 y 4).

Segundo, que se trate de anticuerpos anti-c(hr') específicos, en cuyo caso la absorción de éstos de las diferentes diluciones del suero materno, se lleve a cabo en forma cuantitativamente diferente, según se trate de eritrocitos que contengan una sola "unidad antigénica" c(hr') o que contengan dos.

El primer hemograma del niño fue el siguiente:

Hemoglobina	11 gm%	Formas en banda	5%
Eritrocitos	3.600.000/mm³	Segmentados	64%
Leucocitos	25.560/mm³	Linfocitos	24%
Eritroblastos	411/mm³	Monocitos	7%

Un control del hemograma inmediatamente antes de la exsanguinotransfusión hecho doce horas después del primero, muestra una disminución de 940.000 eritrocitos por mm³ con respecto al primero.

Las pruebas para el diagnóstico diferencial de las ictericias (3) dan el siguiente resultado:

Bilirrubina total: 11,52 mg%
Bilirrubina directa al minuto: 0,87 mg%
Colesterol: 119 mg%
Hanger: + + +
Oro coloidal: negativa
Rojo coloidal: negativa
Timol: negativa
Agua tridestilada: negativa

Diagnóstico:

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad c(hr').

Tratamiento:

A las 23 horas de nacido el niño y habiendo encontrado sangre grupo O c(hr') negativa se practica exsanguinotransfusión usándose un total de 500 cc. El tratamiento se efectuó a través de la vena umbilical en el término de una hora.

Durante el proceso el niño no presentó alteraciones respiratorias o circulatorias habiéndose administrado oxígeno y gluconato de calcio en cantidad de 8 cc. Por seis días se administró penicilina en cantidad de 100.000 U. cada 24 horas y estreptomicina por 2 días a razón de 0,10 gm. cada 24 horas.

Evolución:

El niño presentó fiebre de 39,2ºC. en las primeras 24 horas del tratamiento; posteriormente y hasta ser dado de alta tuvo temperatura normal.

Con la exsanguinotransfusión el color de la piel cambió de pálido a rosado y el tinte ictérico disminuyó rápidamente; 5 días después de nacido la ictericia no se lograba ya apreciar.

El apetito del niño estuvo un tanto disminuido en los primeros días pero fue mejorando hasta normalizarse. El niño fue alimentado con fórmula de leche de vaca en polvo, modificada (Olac). No presentó vómitos y las deposiciones

fueron normales.. A los cinco días de nacido la determinación de hemoglobina dio 86,1% o sea 12,48 gm% (método fotocolorimétrico) y el recuento de eritrocitos 4.000.000 por mm[3].

El niño fue dado de alta a los 18 días de nacido.

Pronóstico:

Favorable. El niño tratado con exsanguinotransfusión ha mejorado de su anemia y se ha disminuido la ictericia hasta desaparecer, evitando en esta forma el peligro de muerte y la posibilidad de kernicterus, que es la complicación más temible de la enfermedad hemolítica.

DISCUSION

Este reporte tiene el interés de presentar una mujer clasificada como D(Rh_0) positiva y que sin embargo se ha sensibilizado a c(hr'). Dejando como conclusión la necesidad de practicar estudios completos del sistema Rh y de los otros antígenos conocidos hasta donde los medios lo permitan, en todos los casos en que se sospecha enfermedad hemolítica del recién nacido.

Para la selección de la sangre utilizada en la exsanguinotransfusión somos del criterio que no debe de contener los antígenos que provocaron la isoinmunización.

Los reportes más recientes (1954-1955) entre ellos ARNOLD, WITEBSKY y cols. (2) con una casuística de 243 reemplazos de sangre total y ALLEN y DIAMOND (1) con 202 casos también tratados con el mismo procedimiento obtienen resultados indiscutiblemente buenos.

En Costa Rica hemos tratado 17 casos con exsanguinotransfusión con solo una muerte y ningún caso de kernicterus. Las ventajas de este tratamiento fueron expuestas por uno de nosotros en un estudio anterior (5).

RESUMEN

1) Se describe en Costa Rica el primer caso de isoinminuzación materna debida al factor c(hr'), con hijo afectado por enfermedad hemolítica del recién nacido.
2) Se le acredita gran importancia por ser caso autóctono, en el que las características genéticas e inmunológicas fueron propias para el desarrollo del proceso.
3) Se trata al niño con exsanguinotransfusión con 500 cc. de sangre a través de la vena umbilical.
4) Se obtiene mejoría franca de la anemia y la ictericia, siendo dado de alta el niño en muy buena condición.

SUMMARY

1. The first case in Costa Rica of maternal isoimmunization due to the c(hr') factor is described, with the offspring being affected by hemolytic disease of the newborn.
2. The case is considered highly interesting because it is autochthonous, with the immuno-genetic factors favoring the devolpment of the process.
3. An exchange transfusion using the umbilical vein was performed with 500 cc. of blood.
4. A rapid cure of the jaundice and the anemia was obtained, and the patient was discharged in a very good condition.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, F. H. & L. K. DIAMOND
   1955. Prevención del kernicterus. *Amér. clin.* 26(1):30-55.

2. ARNOLD, D. P., E. WITEBSKY, G. H. SELKIRK & K. M. ALFORD
   1955. Clinical and serological experiences in treating hemolytic disease of the newborn. *Jour, Pediat.* 46(5):520-530.

3. DUCCI, H.
   1949. *Ictericia y laboratorio.* 239 pp. Universidad de Chile.

4. LEVINE, P., P. VOGEL & R. E. ROSENFIELD
   1953. Hemolytic diseases of the newborn. *Advanc. Pediat.* Vol. VI, 323 pp. The Year Book Publishers Inc. N. Y.

5. LORÍA, R.
   1954. La exsanguinotransfusión en la enfermedad hemolítica del recién nacido. *Rev. méd. C. R.* 21(244-248):172-180.

6. PICKLES, M. M.
   1949. *Haemolytic disease of the newborn.* XIII + 181 pp. Charles C. Thomas Publisher, Springfield Ill. U. S. A.

do
da
de

Rev. Biol. Trop. 3(1):103-133

Tumores benignos y displasias de la mama

por

Ettore De Girolami*, Pablo Luros, Marcial Fallas D.**
y R. A. Núñez***

(Recibido para su publicación el 10 de julio de 1955)

Los tumores benignos de la mama no han sido tan extensamente estudiados como los malignos; sin embargo, a nuestro parecer, merecen un análisis cuidadoso. Muchos factores contribuyen a dar importancia a tal estudio; entre los de más peso están los siguientes:

1) El peligro de que formas benignas se transformen en malignas; en efecto existen formas sospechosas de estados precancerosos como la mastitis quística crónica, el adenoma papilífero, el fibroadenoma de la pubertad, el cistoadenoma papilar intracanalicular y la adenosis esclerosante que debemos controlar cuidadosamente por el peligro de degenaración maligna.
2) El control rutinario y necesario de todas estas formas benignas y el estudio de desequilibrio hormonal coexistente cuya sintomatología a veces puede presentarse con un cuadro subjetivo muy doloroso.
3) La propaganda que actualmente se está haciendo en todos los países y que crea un estado de ansiedad intensa en los enfermos con el consiguiente aumento del número de pacientes que se presentan a los consultorios médicos privados y públicos y que exigen un diagnóstico y tratamiento adecuado inmediato.

* Cátedra de Histología de la Fac. de Ciencias de la Universidad de Costa Rica. "Clínica Tumores" Departamento de la lucha contra el cáncer en Costa Rica

** Departamento de Anatomía Patológica del "Hospital San Juan de Dios". Clínica Tumores, Departamento de la lucha contra el cáncer en Costa Rica.

*** Departamento de Cancerología del "Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social" de San José, Costa Rica.

El presente trabajo tiene una base histopatológica. Todos nuestros casos fueron escogidos entre las biopsias que se hicieron en los Departamentos de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Por ser éstas las únicas instituciones en todo el país que tienen un departamento histopatológico, podemos afirmar que la frecuencia genérica, así como la incidencia específica de los casos que presentamos, tienen un valor casi absoluto.

Teniendo como base los resultados histopatológicos, hemos continuado nuestra encuesta revisando las cartulinas clínicas y el registro de las intervenciones quirúrgicas de la Cirugía Mayor y Menor de ambos hospitales.

Nuestra tarea para el control continuo de los pacientes fue facilitada por:

a) la colaboración de colegas que asistieron a las pacientes privadamente
b) la pequeñez del país
c) la revisión rutinaria de los casos operados, que se efectúa tanto en la Clínica de Tumores del Hospital San Juan de Dios, como en el Departamento de Cancerología del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social.

El número total de nuestra casuística desde 1939 hasta 1953 es de 369 pacientes, de los cuales 354 son mujeres y 15 varones. Sobre éstos últimos haremos algunas consideraciones por aparte al final del presente estudio.

ESTUDIO EN EL SEXO FEMENINO

El número total de mujeres en estudio es de 354, de las cuales 15 son de raza negra. Estas serán consideradas en conjunto con las demás y al término del capítulo se hará un análisis por separado de las mismas.

Distribución geográfica

Las pacientes provienen de todas las provincias de la república, como se puede ver en el cuadro 1, correspondiendo el mayor número a la Provincia de San José. La mayor población de esta provincia y los mejores medios de control médico son los principales factores de esta diferencia numérica.

Observando el número anual reducido de casos comprendidos entre los años 1939-48 en relación con los encontrados durante los años de 1949-53, nos podemos dar cuenta de la importancia que ha venido tomando en estos últimos años la creación, en el Hospital San Juan de Dios y en el de la Caja Costarricense de Seguro Social, de los Departamentos de Cancerología, y de la iniciación de la campaña contra los tumores en Costa Rica.

CUADRO 1

Distribución geográfica de las enfermas por provincia y por año

PROVINCIAS	TOTAL		AÑOS														
	Cifras	%	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953
TOTAL	354	100,0	6	9	4	12	9	13	18	27	25	12	30	34	55	48	52
San José	218	61,6	5	7	1	9	4	10	11	20	17	11	19	17	32	29	24
Alajuela	31	8,7	—	—	2	1	1	2	4	2	3	1	2	4	2	3	4
Cartago	20	5,6	—	—	—	—	2	—	—	—	2	—	1	3	3	4	5
Heredia	29	8,2	—	—	—	—	—	—	2	4	1	—	—	1	8	4	9
Guanacaste	13	3,7	—	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	3	—	1	5
Puntarenas	22	6,2	—	—	—	1	—	—	1	1	1	—	4	3	3	6	2
Limón	19	5,4	—	—	—	—	2	1	—	—	1	—	4	3	4	1	3
Desconocida	2	0,6	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—

Esperamos que nuestros datos sirvan de base para futuros trabajos comparativos, que permitan comprobar la efectividad de la labor y la importancia de la creación de departamentos organizados de lucha contra el cáncer.

EDAD

Como se puede ver en el cuadro 2, casi la totalidad de nuestros casos, 343 (96,8%), se presentaron entre los 15 y los 54 años de edad, siendo raros los tumores benignos de la mama antes de los 15 años (0,6%) y después de los 65 años (0,3%). Estos datos corresponden a los de PIACENTINI y BRIZIO (8). La gráfica 1 muestra que la más alta incidencia se presenta entre los 15 y los 24 años. La relación entre la edad y los diferentes tipos histológicos de tumores benignos será considerada más adelante.

CUADRO 2

Distribución numérica porcentual de las enfermas según grupos de edad

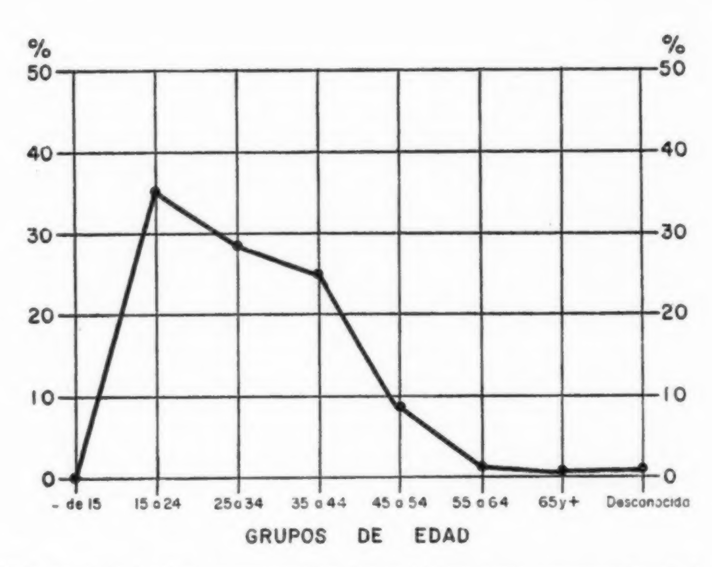
GRUPOS DE EDAD	CASOS	
	Cifras	%
TOTAL	354	100,0
Menos de 15	2	0,6
De 15 a 24	122	34,5
De 25 a 34	101	28,5
De 35 a 44	88	24,8
De 45 a 54	32	9,0
De 55 a 64	6	1,7
De 65 y más	1	0,3
Desconocido	2	0,6

RELACIÓN ENTRE PARTOS Y ABORTOS

La mayoría de nuestras pacientes no ha tenido partos, 213 (60%), ni abortos, 300 (84,6%).

En el cuadro 3 y en la gráfica 2 se puede ver el resultado de nuestra encuesta referente a la relación entre número de partos y abortos.

Esta distribución es genérica reservándonos para más adelante el análisis específico de comparación entre edades y tipo histológico de tumor.

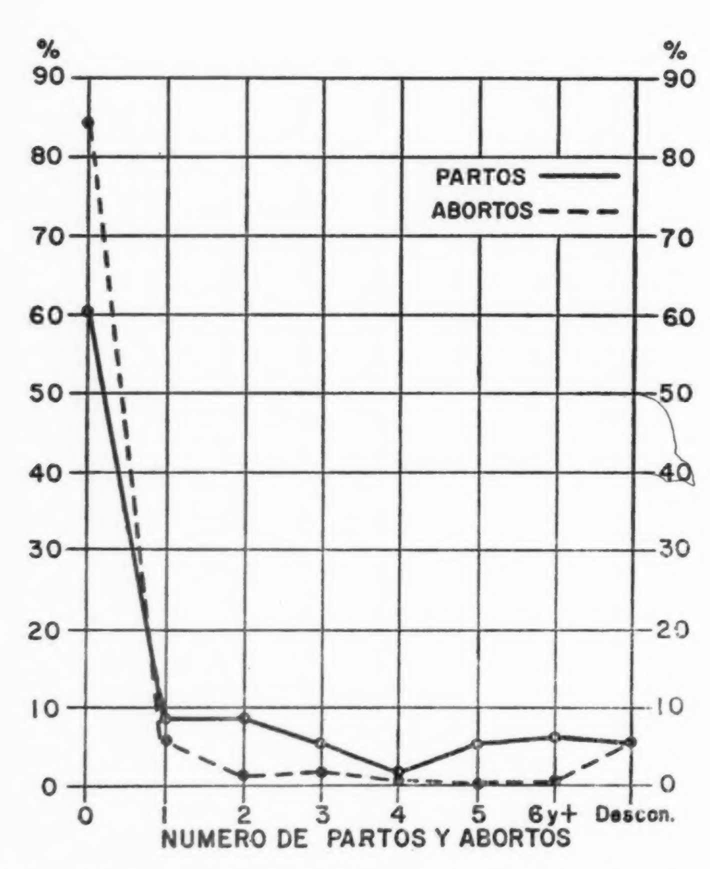


Gráfica 1: Distribución porcentual de las enfermas según grupos de edad.

CUADRO 3

Distribución numérica y porcentual de las enfermas según número de partos y abortos

Número de partos y abortos	Partos		Abortos	
	Cifras	%	Cifras	%
TOTAL	354	100,0	354	100,0
0	213	60,1	300	84,6
1	29	8,2	19	5,4
2	29	8,2	6	1,7
3	18	5,1	7	2,0
4	7	2,0	2	0,6
5	18	5,1	1	0,3
6 y más	22	6,2	1	0,3
Desconocido	18	5,1	18	5,1



Gráfica 2: Distribución porcentual de las enfermas según número de partos y abortos.

MORFOLOGÍA

De acuerdo con los resultados de los exámenes histopatológicos hechos por uno de nosotros (M. F. D.) y por el Dr. R. Céspedes, nuestros casos fueron reunidos en 6 grupos (cuadro 4). Con el objeto de aclarar nuestra clasificación histológica presentamos algunos datos de las características morfológicas de los tumores considerados. Esto tiene también el propósito de facilitar al lector la interpretación de nuestro trabajo puesto que las clasificaciones y diferenciaciones de los cuadros histopatológicos de las enfermedades benignas de la mama varían según los criterios personales de los varios AA. así como sus diferentes posibilidades de interpretación.

CUADRO 4

Distribución numérica y porcentual de las enfermas según tipo de tumor

TIPO DE TUMOR	CASOS	
	Cifras	%
TOTAL	354	100,0
Fibroadenoma	221	62,4
Mastitis quística crónica	87	24,6
Adenoma	26	7,3
Fibroma	9	2,5
Papiloma intraductal	8	2,3
Fibromixoma	3	0,9

Fibroadenoma

Hemos reunido en este tipo histológico los fibroadenomas peri- e intracanaliculares. Los primeros están representados por ácinos glandulares dispuestos de tal modo que forman lóbulos irregulares rodeados por un abundante tejido conjuntivo de tipo denso o de conjuntivo joven rico en fibroblastos y células redondas de infiltración. Los segundos formados por túbulos glandulares rodeados por un tejido conjuntivo denso y pobre de células. Este comprime los túbulos glandulares de manera que las paredes de los mismos entran en contacto entre sí y el lumen desaparece, transformándose en cordones celulares sólidos.

Fibroma

Lesión formada únicamente de fibras colágenas compactas, pobres en elementos celulares (fibroma duro), o con células fijas y móviles en medio de un tejido conjuntivo laxo (fibroma suave).

Adenoma

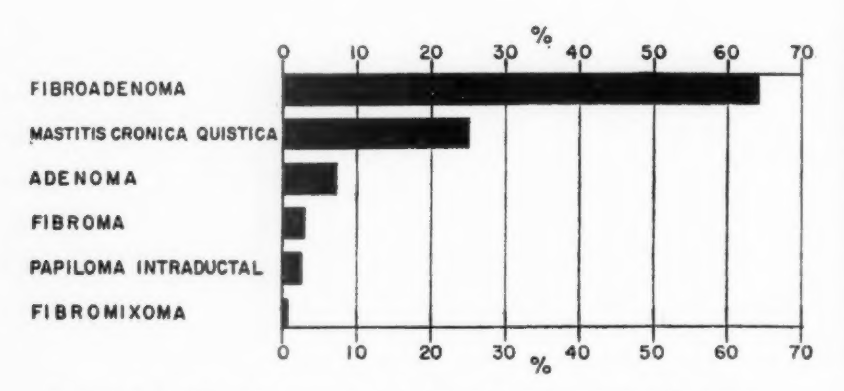
En este grupo hemos considerado sólo los adenomas puros cuyo cuadro histológico está caracterizado por la presencia de un gran número de ácinos glandulares rodeados de escaso tejido conjuntivo, a veces dotados de poder secretorio.

Fibromixoma

Tipo histológico de fibroma suave con alto componente de tejido conjuntivo, típicamente embrional, células estrelladas con prolongaciones anastomosadas entre sí en medio de una sustancia intercelular de aspecto gelatinoso.

Papiloma intraductal

Formado por un conjunto de ramificaciones con una armazón de finos tallos de tejido fibroso que conducen vasos sanguíneos a la envoltura epitelial engrosada. Por lo general el racimo de tallos ramificados está unido a la pared del quiste por medio de una única base. Los tallos fibrosos arborescentes están cubiertos de una o dos capas de células cilíndricas.



Gráfica 3: Distribución porcentual de las enfermas según tipo de tumor.

Mastitis quística crónica

En este cuadro hemos comprendido las tres formas histológicas principales de la *displasia mamaria*, o sea:

a) *La mastodinia* caracterizada por un desarrollo imperfecto de los lóbulos y aumento del estroma peri- e intralobular. Estos lóbulos muestran notables variaciones en número y tamaño. Los canalículos mamarios están rodeados por fibroblastos y a menudo entremezclados con cantidades moderadas de células migratorias.

b) *La adenosis o enfermedad de Schimmelbusch* caracterizada, como dice GESCHICKTER (2), por:

1) proliferación epitelial en los canalículos mamarios terminales con la formación de pequeños adenomas y papilomas intracanaliculares múltiples (hiperplasia intracanalicular)

2) una proliferación desordenada de los elementos acinosos que invaden el estroma de alrededor, la llamada "diseminación epitelial"

3) dilatación de los canalículos terminales o ácinos formando pequeños quistes (enfermedad micro-quística)

4) aumento del estroma pericanalicular y perilobular (fibrosis difusa).

c) *La enfermedad poliquística* cuyos quistes están tapizados por células eosinófilas cúbicas o cilíndricas rodeados por un tejido conjuntivo fibroso. Muchas veces en el lumen de los quistes se encuentra epitelio descamado con gotas lipídicas intracitoplasmáticas (células espumosas) y otro material degenerado.

INCIDENCIA HISTOPATOLOGICA Y SU RELACION CON LA EDAD Y EL NUMERO DE PARTOS Y ABORTOS

Examinando el cuadro 4 y la gráfica 3 podemos observar que el fibroadenoma es el tipo de tumor que tiene mayor incidencia en nuestra casuística con 221 casos, lo que representa el 62,4 por ciento del total. Esta neoformación benigna es más frecuente entre los 15 y 24 años (cuadro 5) y va gradualmente disminuyendo con el pasar de los años (gráfica 4) siendo rara después de los 54. La enfermedad se presenta sobre todo entre los 15 y los 44 años (92,7 por ciento de todos los casos) lo que corresponde al período activo hormonal de la mujer.

El cuadro 5 y la gráfica 4 muestran que existe una edad media relacionada con el número de casos por cada grupo de edad. Esta representa el baricentro de la distribución total de nuestros casos. Para el fibroadenoma hemos tomado el intervalo entre los 15 y 54 años, considerando como esporádicos los casos menores de 15 y los mayores de 54, puesto que su porcentaje es inferior a uno. Con base en estos datos, hemos calculado la edad media que es de 28 años. FITTS y DONALD (1) y GIACOMELLI y RE (3) dan 30 y 31 años respectivamente como índice de edad media; estos valores son muy cercanos al nuestro. Al contrario la edad media de los datos que nos presenta GESCHICKTER (2), y que nosotros hemos calculado en 35, se aleja de la nuestra. El cuadro 6 nos indica la distribución numérica y la incidencia de nuestras pacientes por partos y abortos. Sobre 221 casos de fibroadenoma, 151 (68,3%) son nulíparas y 194 (87,6%) no han tenido abortos. Con un hijo hay 15 casos y 18 con dos.

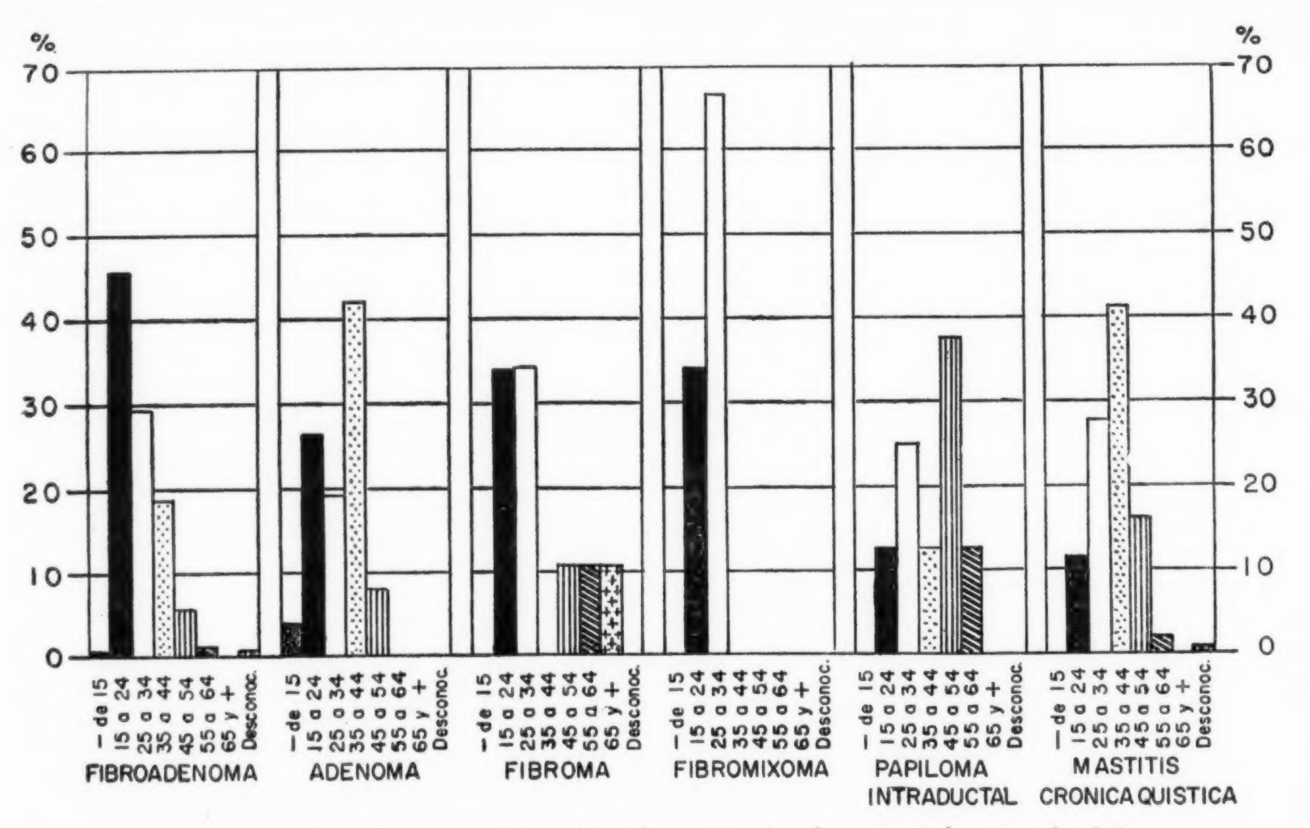
El segundo de los tumores a considerar es el fibroma. Como se ve en la gráfica 3 y en el cuadro 4, el número absoluto y su incidencia en nuestra casuística es mínimo. Podemos decir, en base a los datos del cuadro 5 y la gráfica 4, que su edad media es de 36 años, lo que significa que es un tumor que se presenta también en edad avanzada, con o sin hijos (cuadro 6). El fibroma es generalmente considerado en conjunto con el fibroadenoma o con las formas mixomatosas, y por lo tanto no tenemos datos comparativos. Nosotros lo hemos considerado por aparte con el objeto de resaltar su baja incidencia, (2,5%), su presencia en edad avanzada y su falta de relación con el número de partos y abortos (cuadro 6).

El tercer tipo de tumor considerado es el adenoma. Esta forma histológica es muy rara en la literatura internacional, como afirma PONTARA (9) y varios autores la confunden con otras formas; por ejemplo GESCHICKTER (2) considera que casi todos los adenomas puros de la mama son formaciones papi-

CUADRO 5

Distribución numérica y porcentual de las enfermas por tipo de tumor según grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	NUMERO DE CASOS													
	TOTAL		Fibroadenoma		Adenoma		Fibroma		Fibromixoma		Papiloma intraductal		Mastitis quística crónica	
	Cifras	%	Cifras	%	Cifras	%	Cifras	%	Cifras	%	Cifras	%	Cifras	%
TOTAL	354	100,0	221	100,0	26	100,0	9	100,0	3	100,0	8	100,0	87	100,0
Menos de 15	2	0,6	1	0,5	1	3,9	—	—	—	—	—	—	—	—
De 15 a 24	122	34,5	100	45,2	7	26,9	3	33,3	1	33,3	1	12,5	10	11,5
De 25 a 34	101	28,5	65	29,4	5	19,2	3	33,4	2	66,7	2	25,0	24	27,6
De 35 a 44	88	24,8	40	18,1	11	42,3	—	—	—	—	1	12,5	36	41,4
De 45 a 54	32	9,0	12	5,4	2	7,7	1	11,1	—	—	3	37,5	14	16,1
De 55 a 64	6	1,7	2	0,9	—	—	1	11,1	—	—	1	12,5	2	2,3
De 65 y más	1	0,3	—	—	—	—	1	11,1	—	—	—	—	—	—
Desconocido	2	0,6	1	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,1



Gráfica 4: Distribución porcentual de las enfermas por tipo de tumor según grupo de edad.

lares intracanaliculares o intraquísticas. Nosotros, de acuerdo con la descripción histológica hecha anteriormente, presentamos 26 casos (7,3% del total) en quince años (cuadro 4, gráfica 3). Esta forma se presenta sobre todo en las mujeres jóvenes (cuadro 5, gráfica 4) sin embargo como se ve en el cuadro 6, tenemos pacientes portadoras de adenomas con tres, cinco, seis y más hijos y tres casos con tres abortos. Algunos AA. (cf. Pontara (9)) explican cuanto arriba hemos observado, haciendo una comparación entre mastitis quística crónica y adenoma puro. Parece que esta forma histológica responde a una falta del control hormónico que tienen la hipófisis anterior y el ovario sobre la glándula mamaria; por consiguiente un excesivo estímulo estrogénico podría determinar el desarrollo de este cuadro. La edad media de los adenomas en nuestra casuística es de 32 años.

Presentamos también por aparte tres casos de fibromixomas. Este tipo de tumor es el más raro entre los de nuestra serie (cuadro 4, gráfica 3). Se presenta únicamente en mujeres jóvenes (edad promedio 25 años; cuadro 5 y gráfica 4). solteras, nulíparas y sin abortos (cuadro 6). Por su rareza su diagnóstico clínico, como observaremos más adelante, es prácticamente imposible.

El papiloma intraductal es el quinto de los tumores benignos observados por nosotros. Tenemos únicamente 8 casos (2,3%) distribuídos entre los 15 y 54 años, como los fibroadenomas (cuadro 5, gráfica 4) pero con una edad media de 41 años por ser su incidencia superior en las edades avanzadas. Cinco son nulíparas, y tres con 4, 5 y 6 hijos (cuadro 6). La mayoría no ha presentado abortos. El porcentaje de casos portadores de papiloma intraductal encontrado por Fitts y Donald, (1) es de 3,6 acercándose casi al nuestro. La edad media de los casos de Geschickter que hemos calculado, es de 45, lo que demuestra que este tipo de tumor tiene mayor incidencia en las edades avanzadas, lo que confirma nuestros resultados.

Queda por analizar la mastitis quística crónica. Es notorio que ésta no debe considerarse como un tumor benigno de la mama sino como una displasia. En nuestra casuística como se ve en el cuadro 4 y en la gráfica 3, tenemos 87 casos, lo que significa un 24,6 por ciento de todas las lesiones consideradas. El mayor número de pacientes se presenta entre los 25 y los 54 años (cuadro 5 y gráfica 4) con una edad media de 37 años. Fitts y Donald indican una edad media de 40 años con una incidencia porcentual mucho más alta que la de nosotros. No podemos comparar nuestros datos con los de Giacomelli y Re y los de Geschickter porque estos autores consideran por separado las sucesivas etapas de la displasia mamaria: la mastodinia, la enfermedad de Schimmelbusch y la forma quística. Al examinar el cuadro 6, es muy importante observar que sobre 87 casos sólo 36 no han tenido hijos (41,4%) mientras que la mayoría ha tenido entre 1 y más de 6 hijos. Estos valores difieren de los anteriormente citados para las otras lesiones y cabe hacer notar que el índice de abortos es también comparativamente superior.

CUADRO 6

Distribución numérica y porcentual de las enfermas por número de partos y abortos según el tipo de tumor

Tipo de tumor	Total de casos	Partos								Abortos							
		0	1	2	3	4	5	6 y más	Desconocidos	0	1	2	3	4	5	6 y más	Desconocidos
DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA																	
TOTAL	354	213	29	29	18	7	18	22	18	300	19	6	7	2	1	1	18
Fibroadenoma	221	151	15	18	8	3	8	7	11	194	11	4	1	—	—	—	11
Adenoma	26	13	2	2	1	—	3	5	—	21	2	—	3	—	—	—	—
Fibroma	9	5	—	—	1	—	—	3	—	7	—	—	—	1	—	1	—
Fibromixoma	3	3	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—
Papiloma intraductal	8	5	—	—	—	1	1	1	—	7	—	—	1	—	—	—	—
Mastitis quística crónica	87	36	12	9	8	3	6	6	7	68	6	2	2	1	1	—	7
DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL																	
TOTAL	100,0	60,1	8,2	8,2	5,1	2,0	5,1	6,2	5,1	84,7	5,4	1,7	2,0	0,5	0,3	0,3	5,1
Fibroadenoma	100,0	68,3	6,8	8,1	3,6	1,4	3,6	3,2	5,0	87,8	5,0	1,8	0,4	—	—	—	5,0
Adenoma	100,0	50,0	7,7	7,7	3,8	—	11,6	19,2	—	80,8	7,7	—	11,5	—	—	—	—
Fibroma	100,0	55,6	—	—	11,1	—	—	33,3	—	77,8	—	—	—	11,1	—	1,1	—
Fibromixoma	100,0	100,0	—	—	—	—	—	—	—	100,0	—	—	—	—	—	—	—
Papiloma intraductal	100,0	62,5	—	—	—	12,5	12,5	12,5	—	87,5	—	—	12,5	—	—	—	—
Mastitis quística crónica	100,0	41,4	13,8	10,3	9,2	3,4	6,9	6,9	8,1	78,2	6,9	2,3	2,3	1,1	1,1	—	8,1

LOCALIZACION

Al analizar la localización de las lesiones inicialmente consideraremos en conjunto todos los tipos histológicos y luego cada uno por separado.

De los 354 casos del total, 187 (52,8%) corresponden a la mama derecha, 152 (43,0%) a la mama izquierda y 15 (4,2%) son bilaterales (cuadro 7 y figura 1). De estos últimos el cuadro histológico fue el siguiente:

Fibroadenoma	12
Adenoma	1
Papiloma intraductal	1
Mastitis quística crónica	1

En los cuadros 7 y 8, lo mismo que en la figura 1, se expone su distribución numérica y la cifra porcentual correspondiente.

De los 187 tumores de la mama derecha, 84 (44,9%) interesan los cuadrantes superiores, 44 (23,6%) los inferiores, 15 (8%) el pezón y aréola y 3 (1,6%) invaden la mama en su totalidad. Restan 41 casos (21,9%) cuya localización no está especificada en la documentación clínica por nosotros consultada.

De los 152 tumores de la mama izquierda, 75 (49,3%) están ubicados en los cuadrantes superiores, 39 (25,7%) en los cuadrantes inferiores, 10 (6,6%) en pezón y aréola y 6 (3,9%) invaden la mama en su totalidad. Nos quedan 22 casos (14,5%) sin localización.

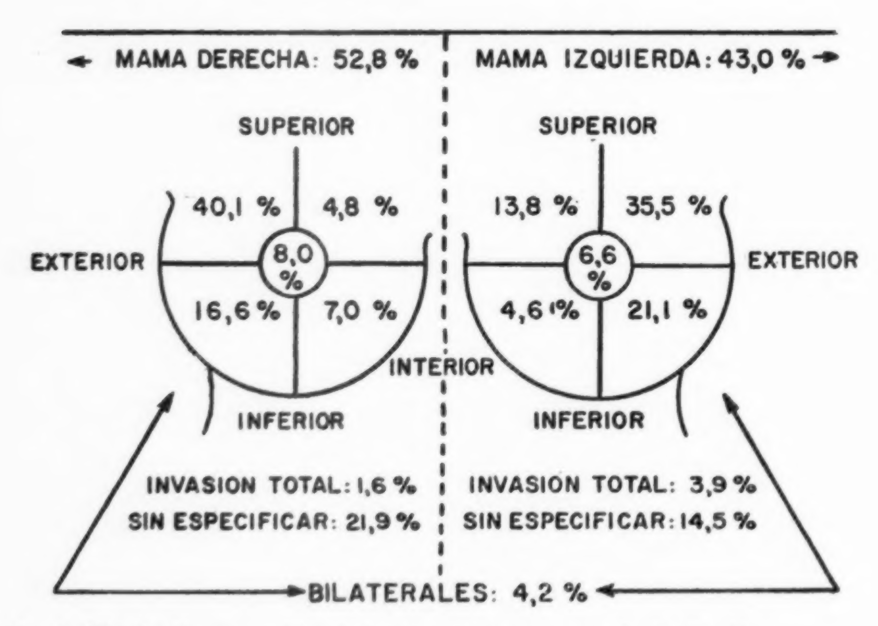


Fig. 1: Distribución esquemática de los tumores por mama según localización.

CUADRO 7

Distribución numérica y porcentual de todos los tumores según la localización

LOCALIZACION	CASOS Cifras	CASOS %
TOTAL	354	100,0
Mama derecha	187	52,0
Mama izquierda	152	43,0
Bilateral	15	4,2

LOCALIZACION	CASOS		Cuadrantes					
			Superior			Inferior		
	Cifras	%	Localización	Cifras	%	Localización	Cifras	%
MAMA DERECHA								
TOTAL	187	100,0						
Cuadrante superior	84	44,9	TOTAL	84	100,0	TOTAL	44	100,0
Cuadrante inferior	44	23,6						
Pezón y aréola	15	8,0	Externo	75	89,3	Externo	31	70,5
Invasión total	3	1,6	Interno	9	10,7	Interno	13	29,5
Sin especificar	41	21,9						
MAMA IZQUIERDA								
TOTAL	152	100,0						
Cuadrante superior	75	49,3	TOTAL	75	100,0	TOTAL	39	100,0
Cuadrante inferior	39	25,7						
Pezón y aréola	10	6,6	Externo	54	72,0	Externo	32	82,1
Invasión total	6	3,9	Interno	21	28,0	Interno	7	17,9
Sin especificar	22	14,5						

De los 242 localizados en los cuadrantes de ambas mamas, 159 (65,8%) corresponden a los superiores, 63 (34,2%) a los inferiores. En el cuadro 7 hay también un análisis en porcentaje de la incidencia en los cuadrantes externos e internos tanto superiores como inferiores de ambas mamas. Igualmente interesante es el estudio en conjunto de los cuadrantes externos e internos. El resultado es de 192 casos (79,3%) para los cuadrantes externos y 50 (20,7%) para los internos. La diferencia entre la frecuencia de los cuadrantes externos de ambas mamas no es significativa en cambio sí lo es entre los cuadrantes externos superiores e inferiores (cuadro 8); corresponden 129 (67,2%) a los primeros y 63

CUADRO 8

*Distribución numérica y porcentual de los tumores por mama según localización**

Localización	TOTAL		Mama derecha		Mama izquierda	
	Cifras	%	Cifras	%	Cifras	%
TOTAL	339	100,0	187	100,0	152	100,0
Cuadrante súpero-externo	129	38,0	75	40,1	54	35,5
" ínfero-externo	63	18,6	31	16,6	32	21,1
" súpero-interno	30	8,8	9	4,8	21	13,8
" ínfero-interno	20	5,9	13	7,0	7	4,6
Pezón y aréola	25	7,4	15	8,0	10	6,6
Invasión total	9	2,7	3	1,6	6	3,9
Sin especificar	63	18,6	41	21,9	22	14,5

* En este cuadro no están incluidos los 15 casos bilaterales.

(32,8%) a los segundos. Concluyendo: de los 242 casos localizados en los cuatro cuadrantes de ambas mamas, la distribución por número absoluto e incidencia es la siguiente:

Superior externo	129	(53,3%)
Inferior externo	63	(26,0%)
Superior interno	30	(12,4%)
Inferior interno	20	(8,3%)

Queda por analizar la localización según el tipo histológico. Los fibroadenomas de ambas mamas, en la mayoría de nuestros casos, se encontraron ubicados en el cuadrante súpero-externo. La mitad superior de las mamas fue más frecuentemente afectada que la inferior y la parte externa más que la interna (cuadro 9).

CUADRO 9

*Distribución numérica y porcentual por tipo de tumor y por mama según localización**

LOCALIZACION	TIPO DE TUMOR											
	Fibroadenoma		Adenoma		Fibroma		Fibromixoma		Papiloma intraductal		Mastitis quística crónica	
	Mama		Mama		Mama		Mama		Mama		Mama	
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda
Distribución Numérica												
Total	120	89	15	10	3	6	2	1	3	4	44	42
Cuadrante súpero-externo	45	27	6	2	1	3	2	1	—	—	21	21
" ínfero-externo	8	16	—	2	—	2	—	—	—	—	1	1
" súpero-interno	19	19	4	4	—	—	—	—	2	—	6	9
" ínfero-interno	11	3	—	—	—	1	—	—	1	—	1	3
Pezón y aréola	7	6	2	—	2	—	—	—	—	4	4	—
Invasión total	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2	4
Sin especificar	29	16	3	2	—	—	—	—	—	—	9	4
Distribución Porcentual												
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Cuadrante súpero-externo	37,5	30,3	40,0	20,0	33,3	50,0	100,0	100,0	—	—	47,7	50,0
" ínfero-externo	6,7	18,0	—	20,0	—	33,3	—	—	—	—	2,3	2,4
" súpero-interno	15,8	21,4	26,7	40,0	—	—	—	—	66,7	—	13,6	21,4
" ínfero-interno	9,2	3,4	—	—	—	16,7	—	—	33,3	—	2,3	7,2
Pezón y aréola	5,8	6,7	13,3	—	66,7	—	—	—	—	100,0	9,1	—
Invasión total	0,8	2,2	—	—	—	—	—	—	—	—	4,5	9,5
Sin especificar	24,2	18,0	20,0	20,0	—	—	—	—	—	—	20,5	9,5

* En este cuadro no están incluidos los 15 casos bilaterales.

Nuestros porcentajes por cuadrantes de las dos mamas en conjunto, comparados con los de GESCHICKTER, como se puede ver en el cuadro 10, son muy parecidos.

CUADRO 10

Fibroadenomas: porcentajes comparativos

CUADRANTES	Nuestra casuística	Casuística de Geschickter
Superior externo	33,9	30
Superior interno	18,6	18
Inferior externo	12,3	10
Inferior interno	6,3	7
Aréola	6,2	12
Otros	22,7	23

Los adenomas también se localizan especialmente en los cuadrantes superiores siendo los más afectados el superior externo para la mama derecha y el superior interno para la izquierda.

Los fibromas de la mama derecha en su mayoría se sitúan en la región central (66,7%) y el resto en el cuadrante superior.

Los pocos casos de fibromixoma están todos localizados en el cuadrante superior externo.

Para clasificar las localizaciones de los neoplasmas intraductales, no se debería seguir una subdivisión por cuadrantes sino más bien por círculos concéntricos al pezón y aréola. Nosotros aunque hemos seguido el primer sistema, podemos decir que el 100 por ciento de nuestros casos que afectaron la mama izquierda eran centrales (pezón-aréola) y el 100 por ciento de la mama derecha pericentrales, interesando únicamente los cuadrantes internos. Este dato es importante para el diagnóstico.

Analizando la localización de la mastopatía en ambas mamas es muy evidente que existe una prevalencia para los cuadrantes superiores y, entre estos, los externos.

Debemos también observar que el número de casos con invasión total es más alto que en los demás tipos histológicos.

RELACION ENTRE DIAGNOSTICOS CLINICO E HISTOPATOLOGICO

Con el objeto de analizar la exactitud de los diagnósticos clínicos preoperatorios, comparados con los diagnósticos histopatológicos, hemos elaborado el cuadro 11 en que aparece la relación numérica y porcentual de este aspecto.

El fibroadenoma resultó ser el más fácilmente diagnosticable, (68,8% correctos). En realidad no debemos considerar errados los diagnósticos de adenoma, fibroma y fibromixoma, identificándose estos casi únicamente por medio del examen histológico. El porcentaje del diagnóstico clínico errado comparado con el histopatológico fue: papilomas 0,3 por ciento, mastitis quística crónica 2,7 por ciento, carcinomas 3,6 por ciento, quistes 4 por ciento.

El *adenoma* se diagnostó correctamente en un 50 por ciento, no considerando diagnóstico clínico falso un 30,8 por ciento de los casos en que se pensó en la posibilidad de fibroadenoma.

CUADRO 11

Relación numérica y porcentual entre diagnóstico clínico e histopatológico según tipo de tumor

Diagnóstico Histopatológico		Diagnóstico clínico							
		Fibroadenoma	Adenoma	Fibroma	Fibromixoma	Papiloma intraductal	Mastitis quística crónica	Carcinoma	Quiste
DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA									
Fibroadenoma	221	*152*	40	4	1	1	6	8	9
Adenoma	26	8	*13*	—	—	1	2	—	2
Fibroma	9	6	—	*3*	—	—	—	—	—
Fibromixoma	3	1	—	—	*1*	1	—	—	—
Papiloma intraductal	8	1	2	—	—	*4*	—	—	1
Mastitis quística crónica	87	23	5	2	—	1	*44*	7	5
DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL									
Fibroadenoma	100,0	*68,8*	18,1	1,8	0,5	10,5	2,7	3,6	4,0
Adenoma	100,0	30,8	*50,0*	—	—	3,8	7,7	—	7,7
Fibroma	100,0	66,7	—	*33,3*	—	—	—	—	—
Fibromixoma	100,0	33,4	—	—	*33,3*	33,3	—	—	—
Papiloma intraductal	100,0	12,5	25,0	—	—	*50,0*	—	—	12,5
Mastitis quística crónica	100,0	26,4	5,8	2,3	—	1,1	*50,6*	8,0	5,8

En un 3,8 por ciento el diagnóstico clínico de adenoma fue hecho como papiloma intraductal, como mastopatía quística crónica en un 7,7 por ciento y finalmente un 7,7 por ciento como un quiste solitario.

El *fibroma* da un porcentaje de 33,3 por ciento de diagnóstico clínico correcto no tomando como erróneo el 66,7 por ciento de casos diagnosticados como fibroadenomas.

El *fibromixoma* arroja un mayor porcentaje de error clínico ya que de la serie en estudio sólo un 33,3 por ciento fue diagnosticado como tal, el resto lo fue equivocadamente como fibroadenoma (33,4%) papiloma intracanalicular (33,3%). Cabe ya agregar que todos nuestros casos interesan el cuadrante superior externo y sobre todo personas jóvenes, y que estos datos pueden facilitar el diagnóstico.

El *papiloma intraductal* ofrece el 50 por ciento de diagnóstico clínico correcto, habiéndose tomado como quistes en un 12,5 por ciento, en igual porcentaje (12,5%) como fibroadenoma y en un todavía mayor (25%). como adenoma. Finalmente las formas de *mastitis quística crónica* dan un 50,6 por ciento de diagnóstico clínico correcto habiéndose tomado falsamente como tal en casos de carcinoma (8%), de fibroadenoma (26,4%) de quiste (5,8%) de adenoma (5,8%), de fibroma (2,3%) y de papiloma intraductal (1,1%).

CASUISTICA EN MUJERES DE RAZA NEGRA

De las 15 mujeres de raza negra, 8 eran portadoras de fibroadenomas y 5 de mastitis quística crónica. La edad media en estas dos formas corresponde a las de los totales, así como su incidencia por partos, abortos y su localización. La única observación particular es que casi todas las pacientes (85%) tenían afectada la mama izquierda. A excepción de este dato debemos decir que no existe para estas formas histológicas ninguna otra particularidad para mujeres de raza negra.

ESTUDIO EN EL SEXO MASCULINO

El número total de varones en estudio es de 15, de los cuales 13 son pacientes del Hospital San Juan de Dios y 2 del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social. El promedio de pacientes varones portadores de neoformaciones de la mama es de uno por año. Esto significa que la incidencia es mínima comparada no sólo con los 900.000 habitantes de la República de Costa Rica, sino también con los 354 casos femeninos analizados en el mismo período (23,6 casos por año). La mayoría de los pacientes son de San José, todos de raza blanca, 11 solteros y 4 casados.

Por grupos de edades tenemos:

15—25 años	8 casos
26—35 "	3 "
36—45 "	1 "
46—55 "	3 "

Todos son portadores de fibroadenomas, a excepción de un fibromixoma en un paciente casado de 33 años y dos mastitis fibrosas en pacientes casados de 38 y 47 años.

El fibromixoma estaba localizado en la parte súpero-externa de la mama derecha, como en las mujeres. Las mastitis fibrosas estaban una en el cuadrante súpero-externo y la otra en el ínfero-externo, prevaleciendo, como se ve, la parte externa. En los fibroadenomas, la localización fue: dos casos en la mama izquierda, uno central y otro súpero-externo, diez casos en la mama derecha, distribuidos en la siguiente forma:

3 súpero-externos
3 ínfero-externos
4 centrales

Este resultado corresponde al de las mujeres, prevaleciendo las lesiones en los cuadrantes externos y centrales. El diagnóstico fue siempre acertado a excepción de un caso en que se pensó en una ginecomastia y otro en que se supuso cáncer, debido a la edad del paciente.

Concluyendo podemos decir que tales neoformaciones son muy raras en los hombres; en la mayoría de los casos se trata de fibroadenomas que interesan los cuadrantes externos en personas entre los 15 y 45 años de edad. El diagnóstico es más fácil que su correspondiente en el sexo femenino.

OBSERVACIONES SOBRE NUESTRA CASUISTICA

En un período de 15 años se han presentado en Costa Rica 369 casos de neoformaciones benignas de la mama. De éstas, 354 en mujeres de raza blanca y negra, siendo el número de esta última reducido a 15 casos, cuyo estudio hicimos aparte y que nos ha dado los mismos resultados que para la raza blanca, a excepción de un 85 por ciento de incidencia en la mama izquierda. Por tratarse de sólo 15 casos no podemos arriesgarnos a decir que este dato sea significativo.

Los tumores en el sexo femenino están representados por diferentes formas histológicas, mientras que en el sexo masculino prevalece el fibroadenoma (sólo un fibromixoma y dos casos de mastitis fibrosas).

Casi todos los pacientes varones son solteros y la edad varía entre los 15 y los 55 años. En los varones, así como en las mujeres, la localización más frecuente es la de los cuadrantes externos y su diagnóstico fue casi siempre exacto.

Los fibroadenomas en mama masculina son muy raros y más rara aun su degeneración maligna (NINFO y PIPINATO (7)).

Analizando las neoformaciones en el sexo femenino podemos observar que el fibroadenoma se presenta en el período activo hormonal (15-44 años), con una edad media de 28 años. Cabe aquí recordar que en nuestro estudio no se hizo una diferenciación histológica entre fibroadenomas intra- y pericanaliculares. Es de notar que los pericanaliculares se presentan en personas jóvenes y

que los peri-intracanaliculares en aquellas de edad más avanzada (GIACOMELLI y RE (3)). Sin embargo nosotros no hemos considerado de gran importancia su subdivisión por los motivos que explicaremos más adelante.

De los dos casos menores de 15 años, uno estaba representado por un fibroadenoma y el otro por adenoma. De los 122 casos entre los 15 y 24 años, 100 son representados por fibroadenoma y sólo 10 por mastitis quística crónica Considerando el cuadro 5 y la gráfica 4, es evidente que a medida que los grupos de edades se acercan a los 45-54 años, disminuye el porcentaje de los fibroadenomas y aumenta el de las mastitis quísticas crónicas.

Del cuadro 6 se desprende que la mayoría de las mujeres portadoras de fibroadenoma son nulíparas (68,3%) y sin abortos (87,8%). Al contrario, las pacientes con mastitis quística crónica han tenido, en su mayoría, de uno hasta seis y más hijos. Muy interesante es comparar los resultados, en porcentaje, de la línea de los totales con la de los fibroadenomas y la de la mastitis quística crónica. En la casilla correspondiente a los casos sin hijos, el porcentaje de fibroadenomas (68,3%) es más alto que el porcentaje del total (60,1%), siendo éste a su vez más elevado que el de la mastitis quística crónica (41,4%). Este dato cambia a medida que pasamos a las demás casillas que catalogan los casos con uno, dos, o más hijos. Los porcentajes comparativos del fibroadenoma son menores que los de los totales y lo contrario se evidencia en la mastitis quística crónica.

Podemos por lo tanto concluir, como otros autores, que el fibroadenoma es más frecuente en las mujeres jóvenes y nulíparas, siendo raro después de la menopausia. Cabe también observar que el período climatérico varía y que muchos casos, que parecen contradictorios, entran en nuestra casuística por tratarse de mujeres con menopausia tardía. La mastitis quística crónica se presenta sobre todo en el período comprendido entre los 25 y 54 años, es rara después de la menopausia y en nuestra estadística es más frecuente en mujeres multíparas; puede que en estas últimas este dato sea relativo, presentándose entre los 25 años y la menopausia, período normal de fecundidad en las mujeres.

SALTZSTEIN y POLLAK, (13), después de una revisión de los casos, afirman que la displasia mamaria en su forma quística es más frecuente en el preclimaterio cuando la balanza endocrina se reajusta a nuevos niveles. Los mismos autores, aún admitiendo que la enfermedad es de larga duración, dicen que la educación que hoy en día tiene el público en los Estados Unidos y los métodos de propaganda existentes, hacen que las pacientes busquen consejo médico temprano, cuando la enfermedad está en sus fases iniciales. Nosotros, desafortunadamente, no podemos decir lo mismo.

Son frecuentes en estos cuadros los trastornos menstruales, por lo que se ha pensado que la afección está asociada a disfunción ovárica. SALTZSTEIN y POLLAK (13) afirman que sus pacientes portadoras de fibroadenomas también tenían trastornos menstruales.

Según GESCHICKTER (2) la mastitis quística crónica no se presenta usualmente en multíparas; sin embargo nosotros tenemos 17,2 por ciento de casos que han procreado más de 4 hijos.

En nuestro estudio así como en los de otros AA. la localización por ambas neoformaciones interesa por su orden los cuadrantes súpero-externo, el súpero-interno, el ínfero-externo y el ínfero-interno.

La incidencia de estos dos tipos de tumores, es más o menos idéntica en ambas mamas.

Según nuestra casuística, el diagnóstico clínico de fibroadenoma fue correcto en la mayoría de las veces, mientras que existió un alto porcentaje de error en la mastitis quística crónica. Recordamos que los casos de fibromixomas por nosotros estudiados se presentan exclusivamente en el cuadrante súpero-externo, en mujeres jóvenes, solteras, nulíparas y sin abortos, datos que en nuestra opinión deben tomarse en cuenta al establecer el diagnóstico clínico.

Estas mismas observaciones las creemos aplicables a los fibromas, salvo que estos son más frecuentes en edad avanzada.

Los adenomas parecen estar en relación más íntima con la mastitis quística crónica, que con los fibroadenomas. En realidad (cuadro 4) la enfermedad es más frecuente en los grupos de edad premenopáusica que en los otros.

Lo mismo puede decirse observando el cuadro 6 y sobre todo fijándose en las distribuciones porcentuales de los totales, en parangón con las de mastitis quística crónica y fibroadenomas. Estas conclusiones son importantes para un diagnóstico correcto, puesto que la localización por si sola no es conclusiva, ya que ésta es muy similar a la de los fibroadenomas y mastitis quística crónica. En cambio, la localización sí tiene su importancia para el diagnóstico clínico de los papilomas intraductales. Según nuestra casuística, la edad media es de 41 años y la enfermedad se observa tanto en nulíparas como en multíparas.

Hay quien relaciona también la papilosis intraductal con la mastitis quística crónica.

Los datos principales para su diagnóstico son:

a) localización central
b) secreción seroso-hemática del pezón espontánea o por compresión
c) edad de la paciente

HISTOPATOGENESIS

Nosotros consideramos que dos son las observaciones más importantes que deben hacerse en un estudio sobre tumores benignos y displasias de la mama.

La primera es que tanto en nuestra casuística como en la de otros autores, los dos tipos histológicos que predominan en el sexo femenino, son el fibroadenoma y la mastitis quística crónica.

La segunda observación es que al igual que otros investigadores, en el varón se presenta casi únicamente el fibroadenoma, por no existir formación lobular en la mama masculina (falta del estímulo de la progesterona). Hacemos por lo tanto nuestras las palabras de GESCHICKTER (pág. 46 op. cit.): "No aparece en el hombre la mastitis quística crónica".

Estas dos observaciones nos parecieron de suma importancia y es por esto que, revisando la literatura, nos interesaron particularmente aquellos experimentos con hormonas en seres humanos que han producido cuadros histológicos idénticos a los que comúnmente se observan en pacientes con neoformaciones de esta índole y que no han sido sometidos a terapia hormonal.

Con base en estas observaciones y resultados, hemos formulado una probable patogénesis de estas dos neoformaciones más frecuentes, fibroadenomas y mastitis quística crónica, considerando los demás tipos histológicos como pertenecientes a uno u otro grupo y relacionados más a la edad del paciente y a la respuesta del tejido a un estímulo endocrino, que a un verdadero cuadro clínico específico.

En 1933 LACASSAGNE (4) comunicaba que inyecciones de foliculina repetidas por varios meses, podían producir una proliferación del parénquima mamario en ratones, con un cuadro histológico similar al de la enfermedad de Reclus.

Se ha comprobado que en la mujer los estrógenos están presentes en los folículos jóvenes (no en los primitivos) y que aumentan con el desarrollo de los mismos.

La sustancia hormonal inicialmente producida en el ovario es el estradiol, del cual se originan la estrona y el estriol. La potencia estrógena de estas diferentes hormonas medida por medio de la prueba biológica de Allen-Daisy, resultó diferente. El estriol, menos activo, tiene 75.000 unidades ratón por gramo. La estrona tiene 8.000.000 unidades ratón por gramo; el estradiol, que es la hormona primariamente producida y más activa, tiene 30.000.000 de unidades ratón por gramo.

Queda claro, por lo tanto, que los estímulos proliferativos producidos por las hormonas de origen ovárico (folicular) pueden tener diferente grado de intensidad. Es notorio que durante la fase foliculínica del ciclo menstrual se estimula la producción de los ductos, mientras que en el período luteínico es estimulada la formación de los lóbulos. Pero existe también un estímulo foliculínico directo sobre el tejido conjuntivo de las mamas que nosotros consideramos de mayor importancia. MORGUTTI (6) tratando por 14 días un paciente de úlcera gástrica con 28 mg. de dehidroestilbestrol obtiene la formación de tumoraciones en ambas mamas. El examen bióptico de una de ellas dio como resultado: fibroadenoma pericanalicular. GESCHIKTER (pág. 40 op. cit). estudiando biopsias de la mama de cinco casos de mujeres adultas con menstruación, después de la inyección de 25.000 a 100.000 unidades internacionales de estrona durante un período de uno a dos meses, obtiene hipertrofia e hiperplasia franca del tejido conjuntivo pericanalicular. Estos dos experimentos en humanos, confirman que un aumento subitáneo del contenido sanguíneo de foliculina (en estos casos inoculada por vía parenteral) y por un período breve, ha determinado un cuadro histológico de fibroadenoma pericanalicular.

Estos hechos concuerdan perfectamente con aquellos datos estadísticos que presentan los fibroadenomas pericanaliculares entre los grupos de edades más jóvenes (edad media 21-23 años).

Durante la adolescencia se encuentran las más altas concentraciones de

estrógeno en la sangre y es lógico que durante ésta puedan haber descargas continuas de foliculina por un período breve, cuyo resultado es un fibroma pericanalicular.

Concluyendo podemos pensar que se trata de una hiperplasia conjuntivo-parenquimatosa, debida a hiperfoliculinemia aguda.

La pregunta que ahora se presenta es: cuál de los tejidos, el epitelial o el conjuntivo, reacciona primeramente al estímulo hiperplasiógeno de los estrógenos?

El hecho de que se puede producir experimentalmente fibromas en órganos carentes de parénquima con tratamiento foliculínico, nos hace pensar en una prioridad del tejido conjuntivo.

Sobre todo es interesante observar que, como veremos más adelante, la forma pericanalicular se presenta en jóvenes por un sobreestímulo agudo de foliculina, mientras que las formas intracanaliculares son probablemente debidas a un sobreestímulo crónico de la misma y en ellas prevalece la proliferación del conjuntivo sobre el parénquima. Estamos de acuerdo con MORGUTTI (6) en que la acción hiperemizante de las hormonas estimula el crecimiento y la multiplicación celular de los elementos conjuntivales. En estas condiciones el conjuntivo favorecería seguidamente la hiperplasia epitelial.

Los fibromas intracanaliculares se presentan generalmente en el período 20-40 años, con una edad media de 30-31 años.

LIPSCHUTZ (5) sostiene que para obtener una acción fibromatógena de los estrógenos es indispensable la continuidad. En efecto, cuando inoculaba estradiol en cobayos por una semana y dejaba dos de intervalo, sucesivamente, no podía conseguir formación de fibromas ni aun después de un año. El organismo, según el mismo autor, tiene diferentes medios de defensa contra la acción tóxica tumorígena de los estrógenos, como por ejemplo:

a) el ciclo menstrual, que alterna los períodos de estímulo foliculínico con los luteínicos y asegura la discontinuidad
b) la transformación del estradiol y de la estrona, (hormonas producidas en el ovario) en estrógenos urinarios
c) la posible inactivación de estas hormonas por parte del hígado.

También GESCHCKTER sostiene que la absorción constante de cantidades moderadamente excesivas de estrógenos, induce la formación de fibroadenomas.

Si diariamente se inyectan estronas en grandes cantidades y a dosis variadas, se produce la formación de quistes pero no de fibromas.

Tanto GESCHICKTER (2) como LIPSCHUTZ (5) han producido fibroadenomas empleando gránulos de estrona cristalizada implantados en el subcutis, obteniendo así un estímulo estrogénico intenso y constante.

Las observaciones clínicas de desórdenes ginecológicos hechas por SALTZSTEIN y POLLAK (13) y la frecuencia de fibroadenomas en mujeres estériles, como lo comprueba también nuestro alto porcentaje de nulíparas, parecen también indicarnos la presencia de hiperfoliculinemia crónica en estos casos.

Concluyendo podemos pensar que el fibroadenoma intracanalicular es una hiperplasia, prevalentemente conjuntival, debida a hiperfoliculinemia moderada y crónica.

Los tipos histológicos de fibromixoma y fibroma podemos considerarlos respectivamente como manifestaciones juveniles y seniles, y así lo indica la edad media de nuestros casos, del mismo grupo de los fibroadenomas.

Las formas intracanaliculares son las que más pueden convencernos de que el estímulo primordial de los estrógenos es sobre el tejido conjuntivo.

Cabe la pregunta de si la forma pericanalicular puede considerarse primaria a la intracanalicular, o si, por ser el estímulo hormonal de menor intensidad y continuo, esta segunda estructura se origina independientemente.

Queda *sub judice* esta interrogación; sin embargo nosotros estamos convencidos de que el único móvil patogenético diferencial es la intensidad y el período de duración del estímulo hormonal. Se trata en definitiva de dos hiperplasias hormonales.

Pasamos a considerar la histopatogénesis de la mastitis quística crónica y su relación con los estímulos endocrinos. REDAELLI y CAVALLERO la definen como una *"displasia correlativo-endocrina"*. Estos autores dicen que un gran número de hormonas, especialmente de origen antehipofisaria y genital, ejercen una fuerte acción sobre los tejidos de la mama. El exceso, ausencia o inhibición de los estímulos hormonales, son los factores principales que pueden determinar estos cuadros displásicos.

RONDONI (12) considera que se trata de una extensa fibrosis del conjuntivo con escasos signos de infiltración celular. Esta fibrosis, según algunos AA. es primitiva con consiguiente alteración del cuadro parenquimatoso. Tales alteraciones epiteliales se manifiestan por dilataciones de los ductos y de los alveólos formando inicialmente múltiples y pequeños quistes que con el tiempo se dilatan y se recubren de epitelio alto y pluriestratificado. A veces en el interior de estos quistes pueden originarse formaciones papilomatosas. Es por esto que se podría considerar el papiloma intraquístico como una manifestación en los grandes ductos mamarios del mismo cuadro endocrino que determina la displasia.

Nosotros como PONTARA (9) pensamos que el adenoma puro es una displasia mamaria así como la mastitis quística crónica. En nuestra casuística la edad media es de 32 años. En este caso el estímulo proliferativo tendría su efecto directamente sobre los lóbulos mamarios y en menor grado sobre el conjuntivo perilobular.

Un estudio de GESCHICKTER (pág. 242 op. cit.) sobre la determinación de estrógenos y pregnandiol en la urina de pacientes con displasia mamaria ha demostrado que existe en estas una deficiencia de cuerpo amarillo y un hiperestrinismo relativo.

Los resultados experimentales de LACASSAGNE (4) y otros AA. demuestran que una estimulación estrogénica intermitente puede producir un cuadro muy parecido al de la mastitis quística crónica. La mayoría de los resultados de investigación experimental en animales y en humanos ha demostrado que se tra-

ta sobre todo de un desequilibrio de la función ovárica en la cual a intensidades variables de estímulo estrogénico corresponde una deficiente producción de hormona lútea.

VERONESI y CANDIANI (14) en un estudio sobre la glándula mamaria de la mujer senil observan que raros son los cuadros histológicos normales caracterizados por la transformación fibrosa del conjuntivo y disminución de los ductos y de los lóbulos. En la mayoría de los casos la mama senil presenta alteraciones patológicas como:

a) fenómenos proliferativos del epitelio y del conjuntivo
b) presencia de quistes
c) metaplasia eosinófila

Esta morfología es también común, en la mastopatía fibroquística. Creemos por lo tanto, que debe existir una relación endocrina que permita explicar por qué puede presentarse un idéntico cuadro histopatológico en la mama de mujeres en período de fecundidad y en período senil.

Podríamos talvez explicarnos estos cuadros pensando que estímulos endocrinos extraováricos influyen sobre el tejido conjuntivo y epitelial de las mamas.

Hoy en día se cree que la hipófisis en la edad senil reduce su producción de gónadotropinas, conservando la de ACTH. Probablemente la acción córticotropa de las células β es la que influencia y regula la producción de hormonas por parte de la corteza suprarrenal cuyo estímulo parafisiológico tendría un efecto patológico sobre el tejido conjuntivo de la mama. Esto nos explicaría por qué un mismo cuadro histológico aparece en períodos funcionales tan diferentes.

Confirma nuestra suposición el hecho de que es indispensable la presencia de la hipófisis para obtener un cuadro histológico parecido morfológicamente al de la displasia mamaria en la endocrinología experimental.

Existen por lo tanto dos anillos de conjunción, el primero que correlaciona la hipófisis con el ovario y el segundo la hipófisis con la corteza suprarrenal. Es muy probable que las células β hipofisarias (córticotropas y gónadotropas) cuando no tienen una correlación endocrina balanceada con las hormonas ováricas, tengan una función vicaria sobre las suprarrenales cuyo resultado es un trofismo alterado de los tejidos mamarios. Por consiguiente muy apropiado es la definición dada por REDAELLI y CAVALLERO (10) de displasia correlativo-endocrina a esta enfermedad.

Probablemente existe una dosis óptima de foliculina y de luteína en la sangre durante la fase proliferativa y secretiva del ciclo menstrual, dosis que al modificarse produce las consecuencias patológicas en discusión. Un estudio bioquímico continuo y cuidadoso de estas variaciones podría aclarar muchas dudas. Al mismo tiempo un estudio citológico vaginal periódico de pacientes con displasias mamarias y un estudio histoquímico de hipófisis, mamas, ovarios y corteza suprarrenal en autopsiadas podría darnos mayor luz sobre la histopatogénesis de estas alteraciones de la mama.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro reconocimiento al Prof. José Guerrero y al personal del Departamento de Estadística del Hospital San Juan de Dios, que han puesto a nuestra disposición las historias clínicas de los casos considerados en el presente estudio.

RESUMEN

Se presenta 369 casos de tumores benignos y displasias de la mama que se han registrado en los años 1939-53 en el Hospital San Juan de Dios y Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica. De estos pacientes 354 son mujeres y 15 varones.

Los tipos histológicos encontrados son: fibroadenoma, fibroma, fibromixoma, adenoma, papiloma intraductal y mastitis quística crónica.

Se hace un estudio en mujeres sobre los siguientes temas:

a) incidencia histopatológica y su relación con la edad y el número de partos y abortos

b) localización

c) relación entre diagnóstico clínico e histopatológico

d) casuística en mujeres negras

Se presenta la casuística en varones prevaleciendo en estos el fibroadenoma.

Los AA. exponen una discusión detallada de la histopatogénesis llegando a estas conclusiones:

1) El fibroadenoma intracanalicular, el fibroma y el fibromixoma son probablemente hiperplasias prevalentemente conjuntivales debidas a hiperfoliculinemia moderada y crónica, siendo el fibroadenoma pericanalicular una hiperplasia conjuntivo parenquimatosa debida a hiperfoliculinemia aguda.

2) La mastitis quística crónica, el papiloma intraductal y el adenoma puro parecen ser displasias "correlativo-endocrinas" debidas a un desequilibrio de las hormonas ováricas y a una producción vicaria de hormonas de la corteza suprarrenal cuyo efecto es un trofismo alterado de los tejidos mamarios, sobre todo del conjuntivo.

Se considera conveniente hacer los siguientes estudios:

a) dosificaciones rutinarias de hormonas ováricas en la sangre de estas pacientes

b) exámenes citológicos vaginales periódicos

c) análisis histoquímicos de hipófisis, mamas, ovarios, suprarrenales en autopsiadas.

SUMMARY

A study is presented of 369 cases of benign tumors and displasia of the breast recorded in the years 1939-53 in Hospital San Juan de Dios and Hospital Central de la Caja del Seguro Social, in San José, Costa Rica. Of this number, 354 occurred in women and 15 in men.

The histologic types found were fibroadenoma, fibroma, fibromixoma, adenoma, intraductal papiloma and chronic cystic mastitis.

The following aspects are considered in the cases occurring in women:

a) histopathologic incidence and its relation to age and the number of parturitions and abortions
b) location
c) correlation between clinic and histopathologic diagnoses
d) casuistic in Negro women

The cases occurring in males are considered; the prevailing type in them being fibroadenoma.

A detailed discussion of the histopathogenesis of these tumors is presented, leading to the following conclusions:

1) Intracanalicular fibroadenoma, fibroma, and fibromyxoma are probably hyperplasias, predominantly connectival, due to chronic moderate hyperfoliculinemia, while pericanalicular fibroadenoma could be a connectival-parenchymatous hyperplasia due to acute hyperfoliculinemia.
2) Chronic cystic mastitis, intraductal papiloma, and pure adenoma appear to be displasias of "correlative-endocrine" origin, due to an unbalance of the suprarenal cortex, resulting in trophic alterations of mammary tissues, especially the connective.

The following investigations are suggested as convenient in this type of diseases:

a) routine determination of ovaric hormone content in the blood
b) periodic cytological study of vaginal smears
c) histochemical analysis of hypophysis, breast, ovaries, and suprarenal glands in autopsies.

RIASSUNTO

Si presentano 369 casi di tumori benigni e di displasie mammarie esaminati durante gli anni 1939-53 nell'Ospedale "San Juan de Dios" e nell'Ospedale Centrale della "Caja Costarricense de Seguro Social" di Costa Rica. Di questi, 354 son rappresentati da donne e 15 da uomini. I tipi istologici incontrati sono: fibroadenoma, fibroma, fibromixoma, adenoma, papilloma intraduttale e mastite cistica cronica.

Dei casi di sesso femminile si analizza:

a) la incidenza istopatologica e la sua relazione con etá, parti, aborti

b) la distribuzione dei differenti tipi di tumori nei quadranti mammari

c) la relazione fra dianostico clinico ed istopatologico considerando gli errori di diagnostico

d) la casistica in donne di razza nera

Fra i casi maschili prevale il fibroadenoma.

Gli AA. studiata dettagliatamente la istopatogenesi di queste lesioni concludono:

1) Il fibroadenoma intracanalicolare, il fibroma ed il fibromixoma potrebbero essere delle iperplasie specialmente connettivali, dovute a una iperfollicolinemia moderata e cronica; il fibroadenoma pericanalicolare potrebbe essere una iperplasia connettivo-parenchimatosa dovuta a iperfollicolinemia acuta.

2) la mastite cistica cronica, il papilloma intraduttale e l'adenoma puro sarebbero delle displasie correlativo-endocrine dovute a squilibrio degli ormoni ovarici ed a una produzione vicariante di ormoni della surrenale il cui effetto sarebbe un alterato trofismo dei tessuti mammari in special modo del connettivo.

Gli AA. considerano la opportunitá di fare i seguenti studi:

a) dosificazione rutinaria di ormoni ovarici nel sangue

b) esami citologici vaginali periodici in queste pazienti

c) analisi istochimiche di ipofisi, mammelle, ovario e surrenali in autopsiate.

BIBLIOGRAFIA

1. Fitts, W. T. & J. C. Donald
1949. The diagnosis of lesion of the breast. *Surgery*. 25 (3):424-430.

2. Geschickter, C. F.
1954. *Enfermedades de la mama*. Trad. 2a. ed. inglesa. XXIII + 851 pp. Ediciones La Fragua, Buenos Aires.

3. Giacomelli, V. & A. Re
1951. Studio statistico sulle affezioni displastiche della mammella in rapporto all'etá. *Tumori* 37 (2):213-222.

4. Lacassagne, A.
1933. Influence d'un facteur familial dans la prodution par la folliculine des cancers mammaires chez la souris male. *C. R. Acad. Soc.* 114:427-429.

5. LIPSCHÜTZ, A.

1942. Experimental fibroids and the antifibromatogenic action of steroid hormones. *Jour, Amer. Med. Ass.* 120 (3):171-175.

6. MORGUTTI, L.

1950. Modificazioni istologiche indotte da estrogeni e androgeni sulla mammella umana maschile. *Tumori.* 36 (4):221-227.

7. NINFO, G. & A. PIPINATO

1954. Fibromatosi della mammella maschile in trasformazione carcinomatosa. *Riv. Anat. Pat. e Onc.* 8 (5):726-737.

8. PIACENTINI, L. & LOREDANA BRIZIO

1953. Chirurgia e Tumori. *Tumori* (Supplemento). Vol. XXXIX:88 pp.

9. PONTARA, G.

1954. Su di un caso di adenoma puro della mammella. *Riv. Anat. Pat. e Onc.* 8 (5):738-748.

10 REDAELLI, P. & C. CAVALLERO

1953. *Istologia Patologica.* XI + 572 pp. Editrice Ambrosiana. Milano.

11. RONDONI, P.

1945. *Elementi di Biochimica.* 5ª Ed. Vol. II. VII + 495-1442. Unione Tipografico-Editrice Torinese. Torino.

12. RONDONI, P.

1946. *Il cancro.* XIV + 860 pp. Editrice Ambrosiana. Milano

13. SALTZSTEIN, H. C. & R. S. POLLAK

1949. Benigns tumors of the breast. *Jour. Amer. Med. Ass.* 140 (12):997-1000.

14. VERONESI, U. & MARIA A. CANDIANI

1955. La ghiandola mammaria muliebre nella senescenza. *Biol Lat.* Supplemento III. 100 pp.

INFORMACION PARA LOS COLABORADORES

Esta REVISTA publica sólo trabajos originales e inéditos

El COMITE DE REDACCION se reserva el derecho de aceptar o rechazar los trabajos recibidos. Los originales en ningún caso serán devueltos.

Los trabajos deben ser enviados en papel blanco de carta, escritos a máquina, a doble espacio y en páginas numeradas, indicándose la institución donde fueron realizados. Se aceptan trabajos que tengan como máximo 20 páginas; sólo excepcionalmente y a juicio del COMITE DE REDACCION, se publicarán trabajos mayores.

Se aceptan artículos en los siguientes idiomas: castellano, inglés, francés, portugués, italiano y alemán. Es obligatorio por lo menos un resumen en castellano.

La corrección de las pruebas de imprenta estará a cargo de los autores, pero se advierte que los trabajos enviados deben tener carácter definitivo.

Se aceptan fotos, cuadros y diseños, gráficos, etc. en tinta china y en número prudente, tomándose en cuenta las dimensiones de la REVISTA.

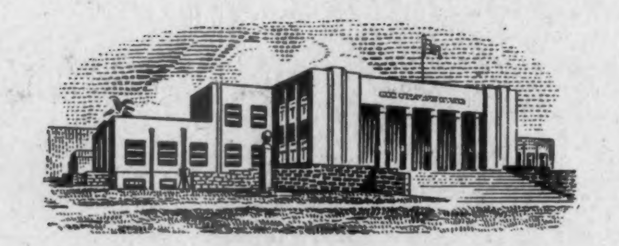
Las ilustraciones serán enviadas en hojas aparte con el nombre del autor y el número de la figura. Las leyendas correspondientes serán agrupadas por separado. En caso de microfotografías es necesario especificar el aumento.

Las citas bibliográficas, escritas en hoja aparte, seguirán el siguiente orden: apellido e inicial del nombre del autor, año, título del artículo por extenso, nombre de la revista (abreviación reconocida), volumen, número, primera y última página del artículo. En caso de libros, debe especificarse además la casa editora, lugar y número de edición.

Serán entregadas gratuitamente 50 copias de sus trabajos a los autores que están suscritos a la revista. Los no suscritos recibirán únicamente 10 copias.

Suscripción anual: Costa Rica ₡ 10.00. Otros países $ 2,00

Número suelto : Costa Rica ₡ 6,00. Otros países $ 1,25



IMPRENTA FALCÓ LTDA.